PREPARATYKA I ELEMENTY SYNTEZY ORGANICZNEJ

PREPARATYKA I ELEMENTY SYNTEZY ORGANICZNEJ

pod redakcją
JERZEGO T. WRÓBLA
przy współpracy
KRYSTYNY KABZIŃSKIEJ

Warszawa 1983
Państwowe Wydawnictwo Naukowe

Autorzy:
BARBARA ACHMATOWICZ, ANDRZEJ BIEŃ,
JACEK CYBULSKI, JAN IZDEBSKI,
KRYSTYNA KABZIŃSKA, ANDRZEJ KRAWCZYK,
ANDRZEJ LENIEWSKI, JOANNA RUSZKOWSKA,
WOJCIECH SZCZEPEK, JERZY SZYCHOWSKI

Projekt okładki i czwórki tytułowej
Zygmunt Ziemka

Redaktorzy
Halina Kosmulska
Jadwiga Kosmulska

Redaktor techniczny
Stanisława Rzepkowska

Korektor
Urszula Kornobis

© Copyright by
Państwowe Wydawnictwo Naukowe
Warszawa 1983

ISBN 83-01-02392-9

PRZEDMOWA

Na przełomie XIX i XX wieku synteza organiczna wyodrębniła się jako dziedzina chemii, a jej sukcesy opierały się głównie na osiągnięciach praktycznych (barwniki, leki, tworzywa), mniej natomiast na ścisłych prawach i ugruntowanej teorii. Wykorzystanie postępowania syntetycznego w celu uzyskania absolutnego dowodu struktury związków naturalnych, umożliwiające również między innymi szersze zrozumienie procesów biologicznych, podniosło naukową i poznawczą rolę syntezy organicznej. Utylitarny w dużej mierze charakter syntezy przez długi czas ciążył na dydaktycę preparatyki organicznej. W ćwiczeniach praktycznych kładziono nacisk na reakcje, na których opierały się podstawowe procesy technologiczne, jak nitrowanie, sulfonowanie, diazowanie, estryfikacja i inne.

Obecnie, w wyniku zmiany programu studiów, student wkracza do pracowni zaznajomiony z podstawowymi zagadnieniami techniki laboratoryjnej i teorii chemii organicznej, zmianie uległa także idea pracowni.

Treści zaprezentowane w niniejszym podręczniku mają być odbiciem tego podejścia i powinny ułatwiać wyrobienie poglądu na każde zagadnienie syntetyczne, niezależnie od tego, czy dotyczy ono reakcji stanowiącej podstawę procesu technologicznego, czy też specyficznej syntezy pozwalającej na odtworzenie w laboratorium cząsteczki produktu o określonej budowie. Przedstawiony materiał ma na celu ułatwienie tego zamierzenia na każdym etapie prowadzonej syntezy, a więc przy ustalaniu celu pracy i metody postępowania, podczas kontrolowania biegu procesu, wyodrębniania, oczyszczania i ustalania tożsamości produktów, włącznie ze strukturą i stereochemią.

Wprowadzenie formalnego podziału treści w oparciu o reaktywność poszczególnych rodzajów wiązań stwarza jednolitą koncepcję pojmowania przemian chemicznych, uwypuklając rolę i znaczenie efektów elektronowych i sterycznych w obszarze rozrywanego i nowo tworzonego wiązania. Wykorzystanie wiedzy o reaktywności poszczególnych wiązań pozwala zaplanować i zrealizować możliwie najskuteczniejsze postępowanie na drodze: od substratu do produktu.

Poprzedzenie opisów preparatywnych zwięzłą informacją teoretyczną pomaga w zrozumieniu przebiegu prowadzonego procesu i ugruntowuje przekonanie o konieczności i możliwości stosowania praw chemii organicznej w rozwiązywaniu zadań praktycznych.

Powiązanie treści dotyczących syntez organicznych z wiadomościami z dziedziny fizykochemicznych metod analizy ma na celu podkreślenie nierozłączności tych kierunków działania.

Idee, którymi kierowano się przy doborze materiału, znalazły odzwierciedlenie również w formalnym układzie treści.

W rozdziałach 1–3 zawarto podstawowe wiadomości, niezbędne w pracy syntetycznej i w prawidłowej interpretacji uzyskiwanych wyników.

Rozdziały 4–13 stanowią trzon preparatywny o ujednoliconym układzie treści i obejmują zagadnienia teoretyczne oraz opisy preparatywne, związane z reaktywnością poszczególnych rodzajów wiązań.

W rozdziałach 14–19 przedstawiono ważniejsze zagadnienia związane z syntezą. W rozdziale 14 poświęconym związkom siarko- i fosforoorganicznym omówiono reaktywność niektórych grup związków, jak sulfony, sulfotlenki, fosfiny, których przydatność w syntezie organicznej staje się coraz bardziej powszechna. Rozdziały 15–17 obejmują zagadnienia ogólne, których znajomość jest konieczna przy prowadzeniu syntez wieloetapowych lub syntez asymetrycznych. Problem zabezpieczania grup funkcyjnych i rozdzielania mieszanin racemicznych zilustrowano głównie na przykładzie aminokwasów, wykorzystywanych do syntezy peptydów (rozdział 17). Rozdział 18 stanowi skrótowe wprowadzenie w zagadnienia dotyczące reakcji fotochemicznych i ma na celu zasygnalizowanie możliwości syntetycznych, wykorzystujących procesy przebiegające z udziałem cząsteczek w stanie wzbudzonym. Przy doborze opisów preparatywnych kierowano się tu głównie myślą o możliwości przeprowadzenia tych reakcji w warunkach ćwiczeń laboratoryjnych. Rozdział 19 zawiera podsumowanie treści dydaktycznych zawartych w podręczniku. W rozdziale tym zwrócono uwagę na prawidłowy sposób postępowania w przypadku syntez wieloetapowych, podkreślając przy tym umiejętność wykorzystywania wiedzy teoretycznej dla rozwiązywania zadań praktycznych.

W rozdziale 20 umieszczono niezbędne dla początkującego chemika wskazówki dotyczące posługiwania się literaturą chemiczną oraz spis czasopism o zasięgu najbardziej ogólnym, zawierających bieżące informacje z dziedziny syntezy organicznej.

Przy doborze opisów preparatywnych kierowano się chęcią prezentowania przykładów o szerokim znaczeniu syntetycznym, biorąc jednakże pod uwagę możliwość ich realizacji w pracowni studenckiej. Niektóre opisy przekraczające te ramy zostały podane z myślą o szerszym gronie czytelników.

Podręcznik niniejszy stanowi bowiem pewnego rodzaju kompendium wiedzy syntetyka pracującego w skali laboratoryjnej. Stwarza to możliwość wykorzystania książki, poza studentami wydziałów chemii, przez młodych pracowników naukowych zatrudnionych w uczelniach, instytutach naukowych i instytutach branżowych, a także przy nauczaniu chemii organicznej nieprofesjonalistów (akademie medyczne, akademie rolnicze, wydziały biologii).

W niektórych rozdziałach, szczególnie w 2 i 3, poza bibliografią wskazano także pozycje literaturowe niezbędne dla uzupełnienia i pogłębienia tematu, którego opracowanie w niniejszym podręczniku zostało z konieczności zawężone do podstawowego minimum.

Nomenklaturę związków organicznych oparto na wytycznych zebranych w publikacjach Polskiego Towarzystwa Chemicznego, wydanych przez PWN w latach 1978–1979 (Nomenklatura związków organicznych, część A–E). W niektórych umotywowanych

przypadkach lub w przypadkach nie objętych powyższymi zaleceniami, na przykład związki metaloorganiczne, utrzymano nomenklaturę dotychczas powszechnie stosowaną, wychodząc z założenia, że indywidualne i fragmentaryczne stosowanie nazw polskich w oparciu o wzory anglosaskie może prowadzić do nieporozumień.

Powszechnie przyjęto zasadę stosowania jednostek należących do układu SI. Drobne odstępstwa od tej zasady poczyniono jedynie w przypadku jednostek silnie zakorzenionych w tradycji (np. °C).

Zgodnie z ustaleniami polskimi i międzynarodowymi przestrzegano zasady prawidłowego posługiwania się podstawowymi pojęciami chemicznymi, jak mol, masa molowa itp., zdając sobie jednocześnie sprawę, że pojęcia te bardzo wolno przyswajane są przez szerokie rzesze chemików, przyzwyczajonych do tradycyjnych sformułowań.

Zbiorowy charakter pracy umożliwiając dość szerokie przedstawienie poszczególnych tematów spowodował jednocześnie pewną nieuchronną różnorodność stylu i sposobu prezentowania poszczególnych zagadnień.

Ostateczny osąd pracy będzie należał do Czytelnika.

Jerzy T. WRÓBEL

Rozdział 1

SUBSTANCJE POMOCNICZE W LABORATORIUM CHEMII ORGANICZNEJ

1.1. Charakterystyka handlowych odczynników 9
1.2. Chemiczne środki suszące 10 1.2.1. Środki obojętne 10. 1.2.2. Środki zasadowe 12. 1.2.3. Środki kwaśne 13
1.3. Generowanie i oczyszczanie gazów 13 1.3.1. Gazowe reagenty nieorganiczne 14. 1.3.2. Gazowe reagenty organiczne 20. 1.3.3. Gazy stosowane podczas pracy w atmosferze gazu obojętnego 21
1.4. Oczyszczanie rozpuszczalników 23 1.4.1. Alkohole 24. 1.4.2. Kwas octowy 25. 1.4.3. Ciekły amoniak 26. 1.4.4. Węglowodory 26. 1.4.5. Chlorowcowęglowodory 27. 1.4.6. Etery 28. 1.4.7. Ketony 30. 1.4.8. Octan etylu 31. 1.4.9. Amidy 31. 1.4.10. Acetonitryl 31. 1.4.11. Pirydyna 32. 1.4.12. Sulfotlenek dimetylowy 32. 1.4.13. Tetrametylenosulfon 32
1.5. Katalizatory, aparatura i wykonanie uwodornienia 32 1.5.1. Katalizatory niklowe 34. 1.5.2. Katalizatory platynowe 35. 1.5.3. Katalizatory palladowe 35. 1.5.4. Katalizator miedziowo-chromowy 36. 1.5.5. Aparatura i wykonanie uwodornienia 36
1.6. Adsorbenty 39 1.6.1. Tlenek glinowy 39. 1.6.2. Dwutlenek krzemu 41. 1.6.3. Inne adsorbenty nieorganiczne 41. 1.6.4. Polimery organiczne jako adsorbenty 43. 1.6.5. Adsorbenty celulozowe 43. 1.6.6. Adsorbenty do chromatografii żelowej 45. 1.6.7. Żywice jonitowe 47
1.7. Właściwości i przygotowanie niektórych odczynników nieorganicznych 50 1.7.1. Lit, sód i potas 50. 1.7.2. Piasek sodowy (potasowy) 50. 1.7.3. Amidek sodowy 51. 1.7.4. Amalgamat sodowy 51. 1.7.5. Glinowodorek litowy 52. 1.7.6. Borowodorek sodowy 53. 1.7.7. Wodorek sodowy 53
Bibliografia 53

1.1. CHARAKTERYSTYKA HANDLOWYCH ODCZYNNIKÓW

Wytwórnie produkujące odczynniki chemiczne, organiczne i nieorganiczne, ciała stałe, ciecze i gazy, określają ich czystość zgodnie z normami. Nomenklaturę stopni czystości krajowych odczynników i chemikaliów laboratoryjnych reguluje polska norma PN/C-1060 (z dnia 1.01.1963 r.) i dzieli je na: czyste (skrót: cz.), czyste do analiz (cz.d.a) i specjalnie czyste (specj. cz.). Dane dotyczące czystości odczynników farmakologicznych zawarte są w IV tomie Farmakopei Polskiej (FP IV). Stosowane są także określenia: praktyczny (prakt.) i spektralnie czysty (spektr. cz.). Większość podanych oznaczeń ma swoje odpowiedniki w nomenklaturze stopni czystości stosowanych przez firmy zagraniczne.

Odczynnikami najczęściej stosowanymi przez chemika organika są substancje klasy „cz.", o zawartości 95–99% czystego składnika. Z odczynników klasy „cz.d.a." korzysta się tylko w uzasadnionych przypadkach — najczęściej w praktyce analitycznej. Dla substancji najwyższych klas czystości podaje się dodatkowo maksymalne dopuszczalne zawartości domieszek. Natomiast wszystkie, bez wyjątku, odczynniki mają na opakowaniach wyraźne uwagi dotyczące palności, toksyczności i zawartości stabilizatorów.

Prace prowadzone w skali mikro, prace analityczne i procesy oczyszczania produktów wymagają zwykle odczynników o wysokim stopniu czystości. W praktyce analitycznej zdarzają się przypadki różnych właściwości takich samych materiałów produkowanych przez różne firmy, mimo bardzo zbliżonych charakterystyk technicznych. Dlatego w badaniach systematycznych należy stosować materiały pochodzące z jednego źródła.

Oprócz wymienionych klas czystości związków, używa się w laboratoriach nie normowanych produktów technicznych, będących w istocie niejednorodnymi, koniecznie wymagającymi oczyszczenia, mieszaninami (np. niektóre rozpuszczalniki, jak eter lub chlorek metylenu).

Reagenty stosowane do syntezy najczęściej nie wymagają specjalnego oczyszczania, niemniej od wysokiego stopnia czystości związków może zależeć przebieg, wynik i wydajność syntezy (problem ten nabiera dużego znaczenia w syntezie wieloetapowej). W przypadkach wątpliwych, po przeanalizowaniu wpływu zanieczyszczeń na daną reakcję, bezpieczniej jest zastosować jedną z prostych i nie czasochłonnych operacji jednostkowych, oczyszczając substraty, niż stanąć wobec możliwości, że czas poświęcony na powtórzenie reakcji będzie niewspółmiernie dłuższy od czasu potrzebnego na oczyszczenie odczynników. Odnosi się to zwykle do związków reaktywnych, które łatwo ulegają stopniowym przemianom pod wpływem promieniowania świetlnego, obecności tlenu lub wilgoci (np. związki nienasycone, aldehydy, aminy z reguły należy wstępnie oczyszczać). Może się na przykład okazać, że w spolimeryzowanym odczynniku zawartość pierwotnego składnika jest niewielka i należało w tym przypadku poddać substrat termicznej depolimeryzacji, częściowo go odzyskując i oczyszczając. Szczególnie labilne substancje już w toku produkcji są stabilizowane niewielkimi (od ok. 1% do setnych części procenta) ilościami antyutleniaczy lub inhibitorów polimeryzacji.

Niektóre substancje — w celu zachowania ich pełnej reaktywności, niekiedy ze względu na bezpieczeństwo pracy — należy specjalnie preparować bezpośrednio przed użyciem (np. rozpuszczalniki absolutne, roztwory nietrwałych lub lotnych i trujących związków). Bywają też odczynniki, które długo lub w niewłaściwy sposób przechowywane, stają się niebezpieczne w użytkowaniu (np. etery, chloroform, amidki potasowców).

1.2. CHEMICZNE ŚRODKI SUSZĄCE

1.2.1. Środki obojętne

Substancje stałe o silnie rozwiniętej powierzchni, takie jak silikażel, tlenek glinowy, węgiel aktywny i syntetyczne zeolity, znajdują zastosowanie do adsorpcji niskocząsteczkowych zanieczyszczeń gazów i cieczy. Adsorbenty te charakteryzują się dużą pojemnością suszenia i możliwością regeneracji. *Silikażel gruboziarnisty* używany jest jako wypełnienie eksykatorów, rur i wież suszących. Szczególnie przydatny jest gatunek zawierający kilka procent soli kobaltowej jako wskaźnika wilgotności (zabarwienie niebieskie — suchy, różowe — wilgotny). Silikażel regeneruje się przez ogrzewanie w suszarce w temp. 120°C.

Obojętny i *zasadowy tlenek glinowy* o aktywności I, opisany w **1.6.1**, stosuje się do uwalniania od nadtlenków i osuszania rozpuszczalników, w wyniku sączenia porcji cieczy przez cienką warstwę adsorbentu.

Węgiel aktywny służy głównie do oczyszczania gazów od par niepolarnych związków organicznych (np. usuwanie acetonu z acetylenu pobieranego z butli). Dobrze adsorbuje on węglowodory i związki aromatyczne, gorzej niższe alkohole, estry i kwasy.

Zeolity, potocznie nazywane *sitami molekularnymi*, są syntetycznymi glinokrzemianami sodowymi lub wapniowymi†, które w zależności od mikrostruktury oznacza się symbolami A i X. Zeolity są związkami o bardzo słabych właściwościach zasadowych, są trwałe w granicach pH 5–12 i odporne na wysokie temperatury do 500–600°C. Właściwość selektywnej adsorpcji zawdzięczają one obecności w siatce krystalicznej wnęk o objętości poniżej 1 nm^3, do których mogą przedostawać się cząsteczki o rozmiarach mniejszych niż średnica kanalików łączących te wnęki. Zeolity stosuje się w postaci cylindrycznych granulek (najczęściej o długości 0,15–0,30 cm) lub proszku, do osuszania

Tabela 1.1

Właściwości i zastosowanie zeolitów

L.p.	Typ zeolitu	Średnica kanalików [nm]	Typy adsorbowanych związków	Stosuje się do osuszania:
1	3A	0,38	woda, amoniak	wodoru, powietrza, gazów szlachetnych, metanolu, etanolu
2	4A	0,4	jak 1 oraz siarkowodór, dwutlenek siarki, dwutlenek węgla, niższe *n*-alkany, dieny, acetyleny	acetonu, eterów, benzenu, octanu etylu, pirydyny, nitrometanu, dimetylosulfotlenku, dimetyloformamidu
3	5A	0,5	jak 1, 2 oraz tlenek etylenu, etyloamina, wyższe *n*-alkany, alkohole	tetrahydrofuranu
4	10X	0,9	jak 1, 2, 3 oraz izoalkany, benzen, naftalen, proste związki heterocykliczne, chlorowcowęglowodory	—
5	13X	1,0	jak 1, 2, 3, 4 oraz bardziej złożone związki aromatyczne	heksametylotriamidu kwasu fosforowego

gazów, odwadniania rozpuszczalników (tab. 1.1), uzyskiwania wysokich próżni (w tzw. pompach zeolitowych) i jako katalizatory w niektórych reakcjach organicznych, przebiegających z wydzieleniem wody.

Szybkość osuszania rozpuszczalników zeolitami (zazwyczaj czas trwania operacji wynosi od kilkunastu godzin do kilkunastu dni) można przyspieszyć przez mechaniczne mieszanie albo sączenie przez warstwę adsorbentu osadzonego w szklanej kolumnie.

† Właściwości sitowo-molekularne przejawiają nie tylko glinokrzemiany, lecz także szereg polimerów organicznych **1.6.6.** Dlatego pod nazwą sit molekularnych należy rozumieć ogólnie substancje selektywnie adsorbujące cząsteczki, zależnie od ich wielkości.

Stosuje się też metodę odwadniania skraplających się par wilgotnego rozpuszczalnika w warstwie adsorbentu, umieszczonej w aparacie Soxhleta.

Ponieważ aktywowanie zeolitów przebiega w ciągu kilku do kilkunastu godzin w temp. 300–320°C, dlatego odwodniony rozpuszczalnik można bez sączenia destylować znad środka suszącego. Osuszanie tą metodą pozwala obniżyć zawartość wody do 10^{-4}–10^{-6}% wag.

Bezwodne siarczany: *sodowy*, *magnezowy* i *wapniowy* znajdują największe zastosowanie do osuszania roztworów. Ich działanie polega na tworzeniu hydratów. Najmniejszą pojemnością suszenia odznacza się sól wapniowa, natomiast wszystkie charakteryzują się skutecznością usuwania wody w stosunkowo krótkim czasie. Roztwory eterowe po ekstrakcji, zawierające niekiedy znaczne ilości wody, podsusza się wstępnie przez wytrząsanie z porcją nasyconego wodnego roztworu soli, a dopiero potem umieszcza nad stałym adsorbentem. Siarczan wapniowy (handlowa nazwa ang. *Dierite*) ze wskaźnikiem wilgotności nie nadaje się do suszenia rozpuszczalników polarnych ze względu na wymywanie indykatora.

Bezwodny chlorek wapniowy jest mniej uniwersalny niż odpowiedni siarczan i w postaci granulowanej suszy dość wolno. Szybkość jego działania można zwiększyć przez wstrząsanie osuszanego rozpuszczalnika, które oczyszcza powierzchnię adsorbentu z tworzącego się hydratu. Bezwodny chlorek wapniowy nie nadaje się do suszenia alkoholi, fenoli, amin i związków karbonylowych, z którymi tworzy połączenia addycyjne, i jest używany jako wypełnienie eksykatorów, wież i rur do osuszania gazów (H_2, O_2, N_2, CO, SO_2, HCl, O_3).

1.2.2. Środki zasadowe

Świeżo wyprażony *tlenek wapniowy* lub *barowy* stosuje się głównie do wstępnego odwadniania niższych alkoholi. Proces ten przebiega w ciągu kilku godzin w temperaturze wrzenia. Z uwagi na małą pojemność suszącą tlenków używa się ich w dużych ilościach, co ma ujemny wpływ na wydajność podsuszanego produktu.

Granulowane *wodorotlenki: sodowy* i *potasowy* wykorzystuje się do adsorpcji dwutlenku węgla i osuszania niektórych gazów (np. amoniaku, acetylenu) oraz substancji o charakterze zasadowym (amin) i obojętnym (np. eteru dietylowego). Proces suszenia przebiega powoli i niecałkowicie.

Bezwodne węglany: sodowy i *potasowy* służą do usuwania wilgoci ze związków zasadowych, niższych estrów, alkoholi i ketonów.

Wodorek wapniowy i *sód* są substancjami, które reagują z wilgocią z wydzieleniem wodoru. Stosuje się je w postaci rozdrobnionej do suszenia rozpuszczalników węglowodorowych, eterów i alkoholu *tert*-butylowego. Wodorek wapniowy stosuje się również do usuwania śladów zanieczyszczeń o charakterze kwaśnym i do odwadniania amin. Obu tych substancji nie wolno stosować do suszenia niższych alkoholi, kwasów, aldehydów i ketonów oraz pochodnych chlorowcowych.

Uwaga! Podczas pracy z sodem i wodorkami należy zachować szczególną ostrożność **1.7.1.** Proces suszenia przebiega powoli lecz skutecznie; po zakończeniu można oddestylować ciecz znad środka suszącego, a pozostałość rozłożyć etanolem.

1.2.3. Środki kwaśne

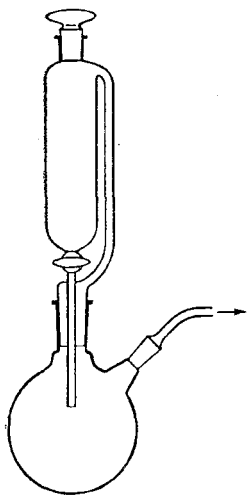
Stężonym kwasem siarkowym napełnia się eksykatory i płuczki do osuszania gazów (H_2, O_2, N_2, CO, CO_2, SO_2, HCl). Absorbent ten reaguje z alkenami, alkoholami, estrami, eterami itp. (tę właściwość wykorzystuje się w trakcie suszenia związków zanieczyszczonych którąś z wymienionych substancji).

Pięciotlenkiem fosforu dosusza się niektóre rozpuszczalniki, takie jak chlorowcowęglowodory, benzen, aceton, disiarczek węgla, acetonitryl, oddestylowując je znad adsorbentu. Efektywność suszenia w eksykatorach szybko ulega obniżeniu, z powodu wytwarzania się izolującej warstwy kwasu metafosforowego, dlatego wskazane jest częste odnawianie powierzchni środka suszącego. W celu pozbycia się częściowo zużytego, stałego jeszcze adsorbentu, pozostawia się go najpierw na dłuższy czas w otwartym naczyniu i dopiero w postaci ciekłej, wlewa się powoli do dużej ilości wody.

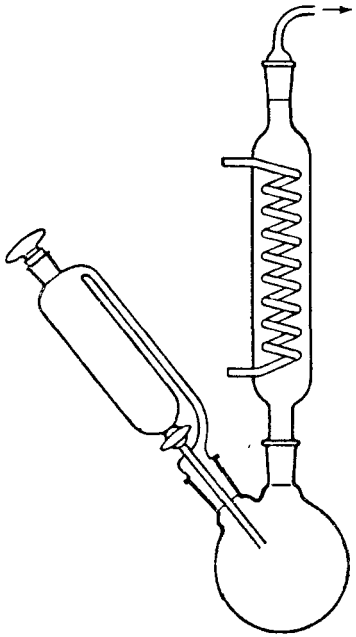
Uwaga! Wprowadzanie nierozłożonej substancji bezpośrednio do wody jest niebezpieczne. Pięciotlenek fosforu nadaje się do suszenia acetylenu i wymienionych powyżej gazów, z wyjątkiem chlorowodoru.

1.3. GENEROWANIE I OCZYSZCZANIE GAZÓW

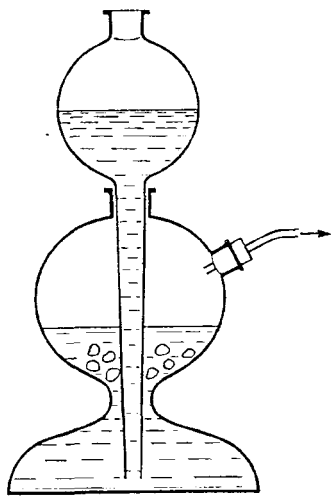
Gazy, pobierane z butli lub generowane podczas reakcji chemicznych, najczęściej wymagają oczyszczenia. Wszystkie podane tutaj sposoby generowania gazów są to reakcje chemiczne, przebiegające w prostych reaktorach (rys. 1.1, 1.2 i 1.3) z układem elementów zabez-



Rys. 1.1. Schemat prostej aparatury do generowania gazów

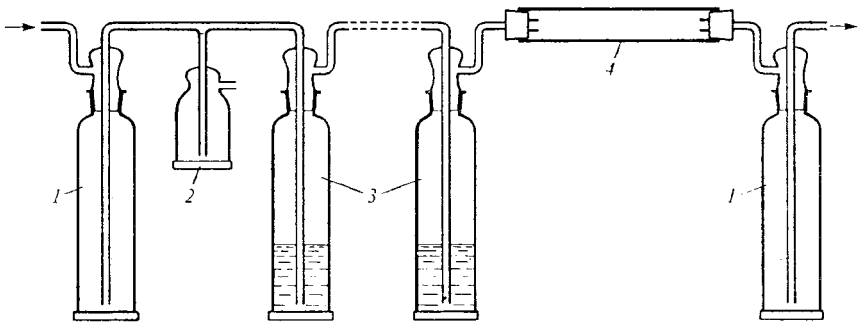


Rys. 1.2. Schemat aparatury do generowania gazów w wyniku ogrzewania ich roztworów



Rys. 1.3. Aparat Kippa

pieczających, oczyszczających i osuszających (rys. 1.4). Najlepiej jest stosować takie płuczki, których konstrukcja zapewnia maksymalną powierzchnię zetknięcia strumienia oczyszczanego gazu z roztworem. Pojemność płuczek zabezpieczających nie może być mniejsza niż objętość cieczy, która się do nich ewentualnie przedostanie w razie cofnięcia mieszaniny reakcyjnej pod wpływem podciśnienia.



Rys. 1.4. Układ elementów zabezpieczających, oczyszczających i osuszających generowane gazy: *1* — płuczka zabezpieczająca, *2* — zabezpieczenie przed nadciśnieniem, *3* — płuczka do usuwania zanieczyszczeń, *4* — rura ze środkiem suszącym

1.3.1. Gazowe reagenty nieorganiczne

Wodór — $m_{cz(H_2)} = 2{,}016$ a.j.m.; $d = 0{,}09$ g/dm^3; gaz słabo rozpuszczalny w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych. Jest palny, w mieszaninach z powietrzem wybucha. Wodór techniczny, sprężony w butli do $14{,}7 \cdot 10^4$ hPa, zawiera do 2% zanieczyszczeń (0,5% O_2, N_2, CO i H_2O).

Wodór używany jest najczęściej do redukcji katalitycznych pod normalnym lub zwiększonym ciśnieniem. Wodór elektrolityczny, sprężony w butlach lub generowany ze specjalnych wytwornic, może być stosowany do tego celu bez oczyszczania, ponieważ śladowe ilości tlenu i pary wodnej nie przeszkadzają w tym procesie. W razie potrzeby można odtlenić go jednym ze sposobów opisanych przy oczyszczaniu azotu w **1.3.3.** Małe ilości bardzo czystego, wilgotnego wodoru otrzymuje się w reakcji wody z metalicznym wapniem, glinem lub wodorkiem wapniowym.

Opracowany przez Browna sposób wytwarzania wodoru, ze stabilizowanego, alkoholowego roztworu borowodorku sodowego i kwasu, w połączeniu z prostą w obsłudze i działaniu aparaturą, stanowi wygodną metodę redukcji katalitycznej w różnych skalach [1] 1.5.5. Wodór, generowany w aparacie Kippa (rys. 1.3) z rozcieńczonego (1:1) kwasu solnego lub (1:5) kwasu siarkowego i cynku pozbawionego arsenu (zaktywowanego niewielką ilością odpowiedniej soli miedziowej), zawiera duże ilości zanieczyszczeń, będących truciznami katalizatorów (siarkowodór, fosforowodór, tlenki azotu, dwutlenek siarki). Usuwania szkodliwych domieszek dokonuje się przepuszczając strumień gazu przez płuczki zawierające kolejno: 1) 10%-owy roztwór azotanu olowiawego, 2) 30%-owy roztwór wodorotlenku potasowego, 3) nasycony roztwór nadmanganianu potasowego w 5%-owym wodorotlenku potasowym.

Poza głównym zastosowaniem w reakcjach redukcji wodór używany jest także w systemie chromatografu gazowego oraz jako gaz obojętny podczas takich operacji, które nie mogą być prowadzone w atmosferze powietrza.

Chlor — $m_{cz(Cl_2)} = 70{,}9$ a.j.m.; $d = 3{,}21$ g/dm^3; gaz nieźle rozpuszczalny w wodzie, bardzo dobrze w wielu rozpuszczalnikach organicznych. Jest silnie trujący, niepalny. Powoduje korozję gumy i metali. Chlor skroplony w butli pod ciśnieniem około 10^4 hPa zawiera do 0,1% H_2O, ślady HCl i O_2.

Chlor otrzymuje się przez utlenienie kwasu solnego nadmanganianem lub dwuchromianem potasowym (rys. 1.1). Do 100 g rozdrobnionej soli potasowej wkrapla się powoli 600 cm^3 stężonego kwasu solnego, delikatnie podgrzewając kolbę. W ciągu kilku godzin otrzymuje się około 1,5 mola cząsteczek chloru. Gaz zawiera pary chlorowodoru, wody i ślady tlenu. Chlorowodór usuwa się przepuszczając gaz przez płuczkę z wodą lub — lepiej — przez nasycony roztwór nadmanganianu potasowego. Do absorpcji pary wodnej stosuje się dodatkowo płuczkę ze stężonym kwasem siarkowym i rurkę wypełnioną bardzo czystym pięciotlenkiem fosforu. Węże gumowe stosowane jako połączenia elementów aparatury do generowania i oczyszczania chloru nie nadają się do ponownego wykorzystania.

100 cm^3 wody nasyconej chlorem (*woda chlorowa*) w temp. 0°C zawiera około 0,02 mola cząsteczek chloru.

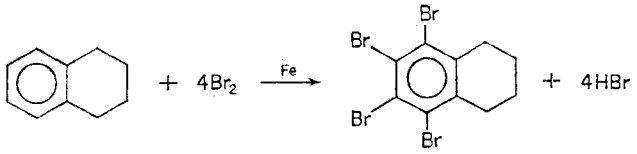
Chlorowodór — $m_{cz(HCl)} = 36{,}5$ a.j.m.; $d = 1{,}64$ g/dm^3; bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie, dobrze — w alkoholach, eterach i kwasach organicznych, gorzej — w węglowodorach i chlorowcowęglowodorach. Jest trujący, ma właściwości duszące i drażniące. Koroduje metale i gumę.

Chlorowodór otrzymuje się przez wkraplanie 100 cm^3 stężonego kwasu siarkowego do kolby (o poj. 1 dm^3) zawierającej 100 g chlorku amonowego lub sodowego (rys. 1.1). Podczas łagodnego ogrzewania, ze względu na dużą rozpuszczalność chlorowodoru w kwasie siarkowym, może wystąpić silne pienienie się mieszaniny reakcyjnej. Surowy produkt osusza się przepuszczając go przez dwie płuczki ze stężonym kwasem siarkowym.

Stężony kwas solny zawiera około 36% chlorowodoru (roztwór o stężeniu około 12 mol/dm^3, $d = 1{,}18$ g/cm^3). Azeotrop chlorowodoru z wodą wrze w temp. 110°C i zawiera 20,2% HCl.

Bromowodór — $m_{cz(HBr)} = 80{,}9$ a.j.m.; $d = 3{,}5$ g/dm^3; ma właściwości podobne do chlorowodoru.

Suchy bromowodór można otrzymać w reakcji bromowania bezwodnego tetrahydronaftalenu (tetraliny):



Do 130 g (1 mol) tetraliny (rys. 1.1) z niewielką ilością wiórków lub pyłu żelaza wkrapla się powoli pod powierzchnię cieczy 200 cm^3 (ok. 4 mole) bromu i delikatnie ogrzewa. Ślady par bromu w strumieniu generowanego gazu usuwa się w płuczce z niewielką ilością tetraliny. Wydajność — w przeliczeniu na brom — około 47%.

Kwas bromowodorowy znajduje się w sprzedaży w postaci 40%-owego roztworu (d = = 1,4 g/cm^3). Często potrzebny w syntezie organicznej azeotrop o zawartości 48% HBr (roztwór o stężeniu 8,8 mol/dm^3, d = 1,5 g/cm^3) można otrzymać dwoma sposobami:

1. Destyluje się 40%-owy kwas bromowodorowy, zbierając frakcję wrzącą w temp. 124–126°C. Zabarwiony na skutek utleniania kwas można oczyścić destylując go ponownie z niewielką ilością chlorku cynawego.

2. Do ochłodzonego roztworu 120 g bromku potasowego w 200 cm^3 wody wkrapla się 90 cm^3 stężonego kwasu siarkowego tak, aby temperatura nie wzrosła powyżej 75°C. Po ochłodzeniu do temperatury otoczenia odsącza się wytrącony wodorosiarczan potasowy, a przesącz destyluje. Destylat, zawierający ślady kwasu siarkowego, destyluje się ponownie znad niewielkiej ilości bromku wapniowego. Wydajność około 85%.

Niekiedy stosuje się dymiący 60%-owy kwas bromowodorowy (d = 1,7 g/cm^3), otrzymywany przez nasycenie gazowym bromowodorem oziębionego azeotropu.

Roztwór bromowodoru w kwasie octowym otrzymuje się nasycając oziębiony lodowaty kwas octowy suchym HBr do wymaganego stężenia, określonego na podstawie przyrostu masy naczynia. Można też korzystać z handlowego 45%-owego produktu; 100 cm^3 roztworu zawiera 45 g HBr.

Amoniak — $m_{cz(NH_3)}$ = 17,0 a.j.m.; d = 0,77 g/dm^3; t. wrz. −33°C; dobrze rozpuszczalny w wodzie, alkoholach, eterach i chlorowcowęglowodorach. Ma właściwości drażniące i duszące. Amoniak skroplony w butli pod ciśnieniem około 10^4 hPa zanieczyszczony jest parą wodną i powietrzem. Koroduje łatwo miedź i jej stopy. Nieintensywny strumień gazu można pobierać z butli zaopatrzonej w odpowiedni reduktor. Amoniak suszy się w rurze z granulowanym wodorotlenkiem potasowym, a następnie nad pięciotlenkiem fosforu lub amidkiem sodowym.

Bezwodny amoniak można generować z porcji ciekłego amoniaku po usunięciu wody sodem, w sposób opisany w **1.4.3.** Ze 100 cm^3 cieczy otrzymuje się około 4 mole cząsteczek.

Inny prosty sposób polega na ogrzewaniu stężonej wody amoniakalnej w aparaturze ze sprawną chłodnicą zwrotną (rys. 1.2). Woda amoniakalna jest około 25%-owym roztworem NH_3 (d = 0,91 g/cm^3). 100 cm^3 stężonego „amoniaku" zawiera około 1,3 mola cząsteczek NH_3.

Siarkowodór — $m_{cz(H_2S)}$ = 34,1 a.j.m.; d = 1,54 g/dm^3; nieźle rozpuszczalny w wodzie, alkoholach, eterach i węglowodorach aromatycznych. Wodny roztwór siarkowodoru jest nietrwały. Siarkowodór jest silnie trujący i palny. Wybucha w mieszaninach z powietrzem. (**Uwaga!** Zachować ostrożność.) Gaz skroplony w butli pod ciśnieniem 1,7 · 10^4 hPa zawiera do 0,3% zanieczyszczeń w postaci CO_2, powietrza i pary wodnej.

1 mol cząsteczek czystego siarkowodoru można uzyskać wkraplając powoli 600 cm^3 20%-owego kwasu fosforowego (cz.d.a.) do roztworu 250 g dziewięciowodnego siarczku sodowego (cz.d.a.) w 400 cm^3 wody lub ogrzewając łagodnie mieszaninę utworzoną z roztworu 200 g sześciowodnego chlorku magnezowego w 300 cm^3 wody oraz nasyconego roztworu wodorosiarczku sodowego, zawierającego 60 g NaHS. Gaz suszy się bezwodnym chlorkiem wapniowym i pięciotlenkiem fosforu.

Trójfluorek boru — $m_{cz(BF_3)}$ = 67,8 a.j.m.; d = 3,08 g/dm^3; t. wrz. −101°C; łatwo rozpuszczalny w wielu rozpuszczalnikach organicznych, w zimnej wodzie i stężonym

kwasie siarkowym. Łatwo hydrolizuje w obecności pary wodnej i w wodzie, w podwyższonej temperaturze. Jest gazem trującym, o właściwościach duszących. Trójfluorek boru jako kwas Lewisa jest efektywnym katalizatorem szeregu reakcji. Tworzy kompleksy z wodą, alkoholami, eterami i kwasami organicznymi.

W przypadku braku butli ze sprężonym BF_3, można go otrzymać w reakcji:

$$6NaBF_4 + B_2O_3 + 6H_2SO_4 \rightarrow 8BF_3 + 6NaHSO_4 + 3H_2O$$

W kolbie o poj. 1 dm^3 (rys. 1.2; zamiast wkraplacza — termometr zanurzony w cieczy) umieszcza się 330 g fluoroboranu sodowego, 55 g suchego trójtlenku boru i 330 cm^3 stężonego kwasu siarkowego i po wymieszaniu powoli ogrzewa. Strumień gazu oczyszcza się w płuczce, zawierającej niewielką ilość roztworu B_2O_3 w stężonym kwasie siarkowym. Stopniowo zwiększając intensywność ogrzewania można otrzymać z podanych ilości reagentów około 1 mola cząsteczek BF_3 (wydajność ok. 50%).

W wielu reakcjach stosuje się kompleksy trójfluorku boru z rozpuszczalnikami organicznymi. Najczęściej używa się kompleksu z bezwodnym eterem ($m_{cz(BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2} =$ = 141,9 a.j.m.; d = 1,15 g/dm^3). Strumień osuszonego trójfluorku boru wprowadza się do mieszanej mechanicznie porcji absolutnego eteru, oziębionego wodą z lodem. Naczynie z rozpuszczalnikiem musi mieć połączenie z atmosferą, zabezpieczone rurką z bezwodnym chlorkiem wapniowym. Eterowy roztwór BF_3 przenosi się do aparatury destylacyjnej, również zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Oddestylowuje się eter, a następnie odbiera produkt, wrzący w temp. 125–126°C. Kompleks od razu wykorzystuje się, ponieważ w zetknięciu z powietrzem szybko ciemnieje na skutek utleniania. Odczynnik zabarwiony można oczyścić przez destylację (najlepiej pod zmniejszonym ciśnieniem) po uprzednim rozcieńczeniu minimalną ilością eteru i po dodaniu odrobiny wodorku wapniowego, który wiąże kwaśne zanieczyszczenia kompleksu. Temperatura wrzenia kompleksu 46°C/13 hPa.

Z innych stosowanych kompleksów trójfluorku boru należy wymienić addukt z metanolem $BF_3 \cdot CH_3OH$ i z kwasem octowym (stały $BF_3 \cdot CH_3COOH$ oraz ciekły $BF_3 \cdot 2CH_3COOH$). Wszystkie wymienione związki są produktami handlowymi.

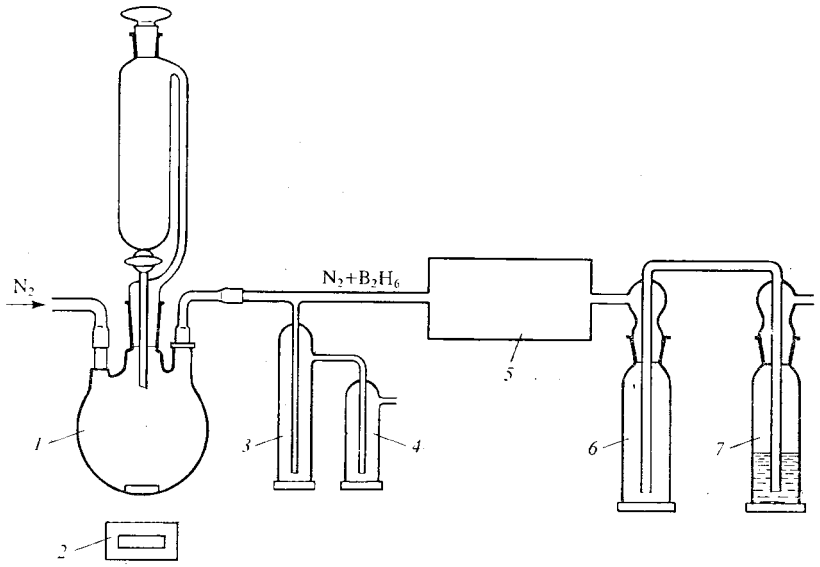
Dwuboran — $m_{cz(B_2H_6)}$ = 27,7 a.j.m.; rozpuszczalny w eterach, najlepiej w tetrahydrofuranie. Jest silnie toksyczny. Zanieczyszczenia B_2H_6 mogą spowodować jego samozapalenie w powietrzu. (**Uwaga!** Zachować ostrożność.)

Dwuboran otrzymuje się w reakcji borowodorku sodowego z trójfluorkiem boru (rys. 1.5):

$$3NaBH_4 + 4BF_3 \rightarrow 2B_2H_6 + 3NaBF_4$$

Po przepłukaniu wszystkich elementów aparatury strumieniem odtlenionego azotu (tab. 1.3) i po ustaleniu przepływu gazu obojętnego na niskim poziomie, umieszcza się w kolbie (*1*) 150 cm^3 roztworu trójfluorku boru o stężeniu 1 mol/dm^3 w świeżo oczyszczonym diglimie† (tab. 1.9), a we wkraplaczu 80 cm^3 roztworu borowodorku sodowego w tym samym rozpuszczalniku, o stężeniu 1,25 mol/dm^3. Po włączeniu mieszadła magnetycznego rozpoczyna się powolne dodawanie zawartości wkraplacza. Czas trwania reakcji wynosi 1 h. Wydajność około 90%. Płuczka z wodą (*4*) powoduje rozkład dwuboranu, który

† Roztwór przygotowuje się przepuszczając gazowy BF_3 przez oziębiony do temp. 0°C rozpuszczalnik. Z takim samym skutkiem można używać roztworu równoważnej ilości kompleksu $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$ w tej samej ogólnej objętości.



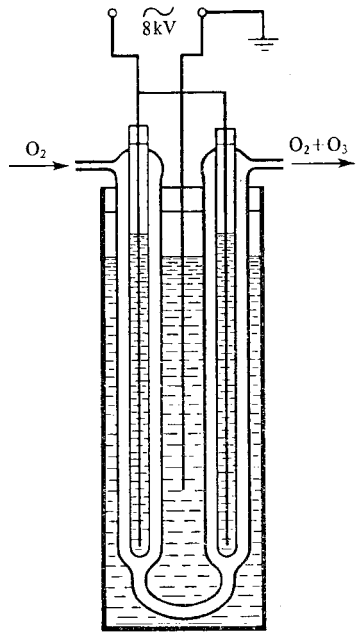
Rys. 1.5. Schemat aparatury do generowania dwuboranu: *1* — kolba reakcyjna, *2* — mieszadło magnetyczne, *3* — rtęciowe zabezpieczenie przed nadciśnieniem, *4* — płuczka z wodą, *5* — naczynie reakcyjne, *6* — płuczka zabezpieczająca, *7* — płuczka z acetonem

ewentualnie przedostałby się przez zabezpieczenie rtęciowe (*3*). Płuczka z acetonem (*7*) służy do wiązania B_2H_6, który nie uległ rozpuszczeniu w naczyniu reakcyjnym (*5*). Po zakończeniu reakcji należy zawartość płuczki (*7*) ostrożnie rozłożyć wodą.

Reakcję hydroborowania można także przeprowadzić generując dwuboran bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej, w atmosferze azotu. Do roztworu substratu i borowodorku sodowego w diglimie wkrapla się powoli roztwór $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$ w tym samym rozpuszczalniku.

Ozon — $m_{cz(O_3)} = 48{,}0$ a.j.m.; $d = 2{,}14$ g/dm^3; słabo rozpuszczalny w wodzie. Ma łatwo wyczuwalny zapach. W większych stężeniach działa toksycznie na organizm. Jest silnym utleniaczem. Skroplony może wybuchnąć w zetknięciu ze związkami organicznymi lub na skutek wstrząsu. (**Uwaga!** Zachować ostrożność.) Niszczy szybko gumę.

Ozon wytwarza się z suchego tlenu lub powietrza w ozonizatorach w wyniku cichych wyładowań elektrycznych pomiędzy elektrodami, zanurzonymi w wo-



Rys. 1.6. Schemat pojedynczego elementu ozonizatora wypełnionego roztworem siarczanu miedziowego

Tabela 1.2

Wybrane właściwości niektórych kwasów

Wzór chemiczny kwasu	m_{cz}[a.j.m.]	Stężenie produktu handlowego [% wag.]	Gęstość [g/cm^3]	Uwagi
HF	20,0	35–40	ok. 1,12	atakuje szkło; przechowuje się w naczyniach polietylenowych; pracuje się w rękawiczkach ochronnych i okularach
HI	127,9	40 45 55	1,40 1,50 1,70	roztwory HI stabilizowane są H_3PO_2; azeotrop zawiera 57% HI (t. wrz. 127°C)
HCOOH	46,0	80 90 99	1,19 1,20 1,22	—
HNO_3	63,0	65 95 (dymiący HNO_3)	1,40 1,51	azeotrop zawiera 68% HNO_3 (t. wrz. 120°C); dymiący kwas można otrzymać w wyniku destylacji mieszaniny 600 g 65%-owego HNO_3 i 400 g stężonego H_2SO_4
H_3PO_4	98,0	85	1,70	—
$(H_2PO_3)_n$	$(81)_n$	—	—	100%-owy kwas polifosforowy w postaci bezbarwnej, szklistej masy otrzymuje się przez dodanie do 100 g 85%-owego H_3PO_4 60 g P_2O_5 małymi porcjami, podgrzewając i mieszając
H_2SO_4 $H_2SO_4+SO_3$	98,1	96 100 25% oleum	1,84 1,83 1,94	—
$ClSO_3H$	116,5	—	1,79	kwas chlorosulfonowy jest silnie żrący; rozkłada się na HCl i SO_3

dnym roztworze siarczanu miedziowego i zasilanymi prądem zmiennym o napięciu rzędu 8 kV. Wyładowania następują poprzez roztwór, cienkościenne naczynie szklane i przepływający gaz. Pojedyncze elementy ozonizatora (rys. 1.6) można łączyć szeregowo lub równolegle,przez co otrzymuje się różne stężenia ozonu w gazie–nośniku. Laboratoryjne generatory dostarczają ozonu o zawartości do 8% wag. (w tlenie) i do 4% wag. (w powietrzu) i posiadają urządzenie do ciągłego pomiaru stężenia reagenta, np. czujnik cieplno-przewodnościowy. Tlen z butli, osuszony stężonym kwasem siarkowym lub silikażelem, podaje się z szybkością kilku dm^3/h (przepływomierz) do chłodzonych wodą elementów ozonizatora, skąd przepływa do również oziębionego naczynia reakcyjnego z roztworem lub zawiesiną substratu w rozpuszczalniku. Gaz generowany w strumieniu powietrza wymaga uprzedniego oczyszczenia z tlenków azotu. Nie pochłonięty ozon

z gazu nośnego rozkłada się w rurze wypełnionej drobnymi kawałkami szkła, zwilżonymi 5%-owym roztworem wodorotlenku sodowego, lub w urządzeniu do redukcji ozonu z odpowiednim katalizatorem.

Uwaga! Aparatura musi być bardzo szczelna i mieć wszelkie zabezpieczenia przed porażeniem eksperymentatora prądem oraz przed ewentualnym wybuchem. (Przyczyną wybuchu może być nie tyle sam ozon, co jego produkty reakcji ze związkami organicznymi).

W tabeli 1.2 podano stężenia i właściwości niektórych kwasów (odczynników handlowych) nie scharakteryzowanych poprzednio.

1.3.2. Gazowe reagenty organiczne

Dwutlenek węgla — $m_{cz(CO_2)} = 44{,}0$ a.j.m.; $d = 1{,}98$ g/dm^3; temp. subl. -78°C; słabo rozpuszczalny w wodzie i alkoholach. Stosowany w reakcjach karbonizacji, używany jako łagodny środek neutralizujący i w pracach w atmosferze gazu obojętnego. Gaz niepalny. W większych stężeniach w powietrzu jest niebezpieczny dla organizmu. Dwutlenek węgla skroplony w butli zanieczyszczony jest parą wodną, śladami tlenu i siarkowodoru. Gazowy dwutlenek węgla z butli, jeśli jest to konieczne, osusza się przepuszczając strumień gazu przez płuczkę ze stężonym kwasem siarkowym.

Dwutlenek węgla można generować wykorzystując zjawisko sublimacji stałego CO_2 (tzw. „suchego lodu"). Produkt techniczny zanieczyszczony jest sporymi ilościami pary wodnej, niekiedy też zawiera zanieczyszczenia mechaniczne. W reakcjach karbonizacji, oprócz nasycania gazowym CO_2, stosuje się także „suchy lód" w postaci zawiesiny w rozpuszczalniku organicznym, do której wprowadza się oziębioną mieszaninę reakcyjną.

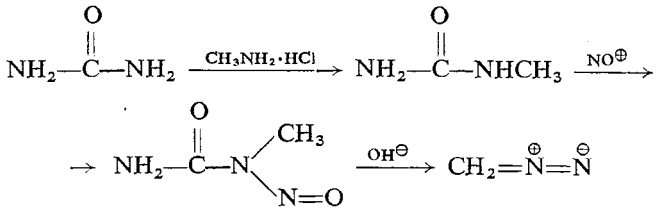
Mieszaniny stałego dwutlenku węgla z etanolem lub acetonem służą do uzyskiwania temperatur rzędu -70°C.

Acetylen — $m_{cz(C_2H_2)} = 26{,}0$ a.j.m.; $d = 1{,}18$ g/dm^3; nieźle rozpuszczalny w wodzie i etanolu, dobrze w acetonie. Jest trujący z powodu zanieczyszczeń siarkowodorem i fosfinami. Gaz palny i wybuchowy, nawet przy niewielkim sprężeniu. (**Uwaga!** Zachować, ostrożność.) Acetylen w butli znajduje się w roztworze acetonowym, nasycającym porowaty materiał stały (ciśnienie ok. 10^4 hPa).

W celu uwolnienia gazu z butli od par acetonu, przepuszcza się go przez płuczkę z wodą i suszy w następnej płuczce ze stężonym kwasem siarkowym lub adsorbuje rozpuszczalnik w warstwie węgla drzewnego albo gruboziarnistego tlenku glinowego. W skład aparatury do oczyszczania acetylenu musi wchodzić sprawne naczynie zabezpieczające, wrażliwe na niewielkie nadciśnienia.

Diazometan — $m_{cz(CH_2N_2)} = 42{,}0$ a.j.m. [2] rozpuszczalny w eterach, alkoholach i innych rozpuszczalnikach organicznych. Jest silnie toksyczny i wybuchowy w stanie suchym, jeżeli nie jest rozcieńczony gazem obojętnym; wrażliwy na promieniowanie ultrafioletowe, inicjujące wybuchowy rozkład. Ulega powolnemu rozkładowi do N_2 i polimetylenów. (**Uwaga!** Wszelkie prace z diazometanem należy wykonywać w zaciemnionym pomieszczeniu pod wyciągiem, którego konstrukcja zabezpiecza eksperymentatora przed skutkami ewentualnego wybuchu.)

Diazometan otrzymuje się w reakcji polegającej na działaniu chlorowodorku metyloaminy na mocznik, nitrozowaniu powstałego metylomocznika, a następnie na rozkładzie utworzonego N-nitrozometylomocznika w środowisku zasadowym:



Otrzymywanie N-nitrozometylomocznika. W kolbie okrągłodennej o poj. 250 cm^3 rozpuszcza się 20,3 g (0,3 mola) chlorowodorku metyloaminy i 60 g (1 mol) mocznika w 80 cm^3 wody i ogrzewa 3 h pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się 22 g (0,32 mola) azotynu sodowego i po ochłodzeniu do temp. −10°C wlewa powoli, mieszając, do mieszaniny 120 g lodu i 22 g stężonego kwasu siarkowego, oziębionej w mieszaninie lodu i soli. Wytrącony nitrozozwiązek odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa oziębioną wodą. Wydajność 25 g (80%), t.t. 124°C. Otrzymany związek jest nietrwały, można go przez krótki czas przechowywać w ciemnym naczyniu w lodówce. Jest trujący, należy również unikać jego kontaktu ze skórą. Do syntezy diazometanu używa się surowego produktu.

Otrzymywanie diazometanu. Względnie bezpieczny w posługiwaniu się jest roztwór diazometanu w eterze dietylowym, który używa się do reakcji zaraz po przygotowaniu. Kolbę stożkową o poj. 250 cm^3 zawierającą 100 cm^3 czystego eteru i 35 cm^3 40%-owego roztworu wodorotlenku potasowego oziębia się w lodzie z solą i dodaje małymi porcjami 10,3 g (0,1 mola) N-nitrozometylomocznika, ciągle wstrząsając zawartość naczynia. Temperatura mieszaniny nie powinna przekroczyć 5°C. Po 10 minutach, od momentu zakończenia dodawania N-nitrozometylomocznika, zlewa się zabarwiony na żółto eterowy roztwór diazometanu i suszy go w ciągu 3 h małą ilością stałego wodorotlenku potasowego.

1.3.3. Gazy stosowane podczas pracy w atmosferze gazu obojętnego

Sucha i obojętna atmosfera wymagana jest w trakcie trwania takich reakcji, w których substraty, produkty lub związki pośrednie są nietrwałe. Gazy obojętne stosuje się także w niektórych operacjach jednostkowych (destylacja, chromatografia) oraz podczas przechowywania substancji ulegających łatwo rozkładowi.

Azot (N_2) jest gazem bardzo słabo rozpuszczalnym w wodzie, lepiej w niskocząsteczkowych cieczach organicznych. Jest obojętny chemicznie, jednak w podwyższonej temperaturze reaguje powoli z niektórymi metalami, np. z litem i wapniem, wytwarzając odpowiednie azotki. Gaz z butli, sprężony pod ciśnieniem $14{,}4 \cdot 10^4$ hPa, zawiera do 2% O_2, pary wodnej, ślady dwutlenku węgla i gazów szlachetnych. Metody usuwania reaktywnych

zanieczyszczeń z azotu podano w tab. 1.3. Pierwsze trzy metody wymagają dodatkowo usunięcia pary wodnej, nasycającej odtleniony azot (płuczka ze stężonym kwasem siarkowym). Odtlenianie azotu przebiega najskuteczniej, gdy łączy się 2–3 płuczki szeregowo. Należy też pamiętać o zabezpieczeniu nie używanych płuczek, ze względu na absorpcję tlenu lub pary wodnej z powietrza.

Argon (Ar) stosuje się zamiast azotu, szczególnie w przypadkach reakcji z udziałem litu lub wapnia. Posiada on większą gęstość względem powietrza ($d = 1{,}38\ d_{pow}$) niż azot ($d = 0{,}97\ d_{pow}$) i dlatego szybciej i efektywniej usuwa je z aparatury.

Tabela 1.3

Metody oczyszczania azotu

Metoda	Skład roztworów w płuczkach	Wydajność i efektywność absorpcji
Pirogalolowa	20 g pirogalolu rozpuszcza się w roztworze 100 g wodorotlenku sodowego w 100 cm^3 wody	usuwa się około 1 dm^3 tlenu i dwutlenek węgla
Fiesera	1) dodaje się ciepły roztwór 2 g 2-antrachinonosulfonianu sodowego i 15 g podsiarczynu sodowego w niewielkiej ilości wody do roztworu 20 g wodorotlenku potasowego w 100 cm^3 wody 2) nasycony roztwór octanu olowiawego	usuwa się około 0,8 dm^3 tlenu oraz CO_2; sól sulfonowa katalizuje reakcję: $Na_2S_2O_4 + O_2 + H_2O \rightarrow NaHSO_4 + NaHSO_3$; efektywny jest tylko krwistoczerwony, przezroczysty roztwór pochłaniane są śladowe ilości siarkowodoru, generowanego w pierwszej płuczce
Miedziowa	1) w mieszaninie 25 cm^3 nasyconego roztworu węglanu amonowego, 25 cm^3 stężonego amoniaku, 50 cm^3 wody i 10 g chlorku amonowego umieszcza się 300 g siatki miedzianej i kilka kawałków blaszki cynowej 2) 50%-owy roztwór kwasu siarkowego	metoda bardzo wydajna; bezbarwny roztwór ulega zabarwieniu na niebiesko podczas pochłaniania tlenu (metaliczna miedź redukuje $Cu^{2\oplus} \rightarrow Cu^{\oplus}$) usuwanie amoniaku z odtlenionego azotu
Karboanionowa	1) dodaje się jednorazowo 1 g glinowodorku litowego do roztworu 20 g benzopinakoliny w 100 cm^3 absolutnej pirydyny 2) stężony kwas siarkowy	tlen, H_2O i CO_2 reagują z wodorkiem i anionem trifenylometylowym, generowanym w reakcji: $(C_6H_5)_3C—CO—C_6H_5 + LiAlH_4 \rightarrow (C_6H_5)_3C^{\ominus}Li^{\oplus} + C_6H_5CH_2OH$; efektywny jest tylko krwistoczerwony roztwór usuwanie śladów pirydyny

Argon i hel używane są jako fazy ruchome w chromatografii gazowej, gdzie obecność tlenu powodowałaby szybkie utlenianie analizowanych lub rozdzielanych substancji w podwyższonej temperaturze.

Dwutlenek węgla (CO_2) lub *wodór* (H_2) stosuje się sporadycznie w pracach wymagających obojętnej atmosfery. Atmosfera wodorowa podczas destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem nie tylko zabezpiecza wrażliwą substancję przed utlenieniem, ale także ułatwia przebieg destylacji, z uwagi na niewielką gęstość gazu.

1.4. OCZYSZCZANIE ROZPUSZCZALNIKÓW [3]

Spośród wielu stosowanych w laboratoriach chemii organicznej rozpuszczalników, olbrzymią większość stanowią „indywidua chemiczne", a więc związki o ściśle określonych właściwościach fizycznych. Rozpuszczalniki można podzielić na dwie klasy w zależności od typu oddziaływań międzycząsteczkowych. Taki właśnie podział, na *rozpuszczalniki protonowe* i *aprotonowe*, zastosowano w tab. 1.4, dodatkowo uwzględniając ich rozpuszczalność w wodzie.

Oddziaływania między cząsteczkami rozpuszczalnika mają decydujący wpływ na niektóre właściwości fizyczne, zdolność rozpuszczania innych substancji i zachowanie się rozpuszczalników względem siebie.

Rozpuszczalniki protonowe (polarne) tworzą wielkocząsteczkowe asocjaty, w których główną rolę odgrywają słabsze lub silniejsze wiązania wodorowe, natomiast polarne rozpuszczalniki aprotonowe asocjują poprzez spolaryzowane wiązania niewodorowe.

Sposób oczyszczania rozpuszczalnika wybiera się w zależności od tego, czy używa się go jako środowiska reakcyjnego, czy też w niektórych operacjach jednostkowych (krystalizacja, ekstrakcja, chromatografia) lub pomiarach fizycznych, albo w reakcjach z udziałem katalizatorów i badaniach kinetyki procesów. Zdarza się też, że rozpuszczalnik jest jednocześnie jednym z reagentów. Często stosuje się również mieszaniny rozpuszczalników, albo w trakcie reakcji zastępuje się jeden drugim.

Należy więc sobie w pełni zdawać sprawę z tego, jakiego rodzaju zanieczyszczenia może zawierać rozpuszczalnik i jak dalece mogą one komplikować przebieg procesu, a także znać podstawowe właściwości fizyczne (lotność, palność, higroskopijność), wpływ na organizm ludzki i na aparaturę, w której będzie stosowany. Szczególnie wtedy, gdy operuje się małymi ilościami odczynników (zarówno w syntezie jak i w analizie) lub dużymi iloś-

Tabela 1.4

Podział rozpuszczalników

Rozpuszczalniki	Rozpuszczalne w wodzie	Mieszające się z wodą	Nierozpuszczalne w wodzie
Protonowe	alkohole: *n*-butylowy, *sec*-butylowy, izobutylowy, pentylowe i heksylowe, ciekły amoniak	alkohole: metylowy, etylowy, propylowe, *tert*-butylowy, alkoholoetery, glikol etylenowy, gliceryna, formamid, kwas octowy	–
Aprotonowe	eter dietylowy, mrówczan etylu, octan etylu, keton etylowo-metylowy nitrometan, octan *n*-butylu	aceton, tetrahydrofuran, acetonitryl, dioksan, pirydyna, glimy, dimetyloformamid, tetrametylomocznik, sulfotlenek dimetylowy, N-metylo-2-pirolidon, heksametapol, sulfolan	pentan, dichlorometan, eter naftowy, disiarczek węgla, cyklopentan, chloroform, heksan, ligroina, tetrachlorometan, benzen, cykloheksan, dichloroetan, benzyna, heptan, toluen, *sym*-tetrachloroetylen, ksylen, nitrobenzen, chinolina

ciami rozpuszczalników (które potem się odparowuje) należy bezwarunkowo je oczyszczać, ponieważ może okazać się pod koniec procesu, że zawartość zanieczyszczeń, pochodzących z substancji pomocniczych jest porównywalna z ilością oczekiwanego produktu.

Niektóre rozpuszczalniki klasy cz.d.a. zawierają niewielkie ilości domieszek w postaci stabilizatorów i antyutleniaczy (np. chloroform stabilizuje się etanolem). Tak zwane *rozpuszczalniki absolutne* stanowią czyste i bezwodne indywidua, które przygotowuje się bezpośrednio przed użyciem. Przechowuje się je w dobrze zamkniętych naczyniach (najlepiej z ciemnozabarwionego szkla). Należy pamiętać, że tak przygotowane rozpuszczalniki bardzo łatwo ulegają zawilgoceniu, szczególnie podczas sączenia.

W laboratorium chemii organicznej tylko w niektórych przypadkach korzysta się z wody destylowanej, np. w analityce i wymianie jonowej.

1.4.1. Alkohole

W praktyce laboratoryjnej rzadko stosuje się — jako rozpuszczalniki — alkohole, których cząsteczki zawierają więcej niż pięć atomów węgla (tab. 1.5). Zanieczyszczeniami alkoholi są: woda, aldehydy, niekiedy ketony, a w przypadku hydroksyeterów i alkoholi z rozgałęzionymi podstawnikami w sąsiedztwie grupy —OH również nadtlenki organiczne.

W celu otrzymania alkoholu absolutnego o zawartości wody nie większej niż 0,05% należy użyć surowca o czystości co najmniej 99%.

Tabela 1.5

Alkohole†

Alkohol	m_{cz} [a.j.m.]	Temperatura wrzenia [°C]	Gęstość [g/cm³]	Odczynnik handlowy	Uwagi (zanieczyszczenia)
Metylowy	32,0	65	0,79	cz. 99% cz. d.a. 99,5%	silna trucizna, nie tworzy azeotropu z wodą (woda, ślady acetonu)
Etylowy	46,1	78	0,79	rektyfikowany 95% odwodniony benzenem 99% cz.d.a. 96% cz.d.a. 99,8%	tworzy azeotrop z wodą o składzie 95:5 (woda, benzen, eter)
Izopropylowy	60,1	82	0,79	—	(woda, aceton)
tert-Butylowy	74,1	82 t.t. 25°C	0,79	—	(woda, nadtlenki)
n-Propylowy	60,1	96	0,80	—	(woda)

† Inne alkohole (t. wrz.): *n*-butanol (118°C), 2-metoksyetanol ≡ metylocellosolve (124°C), 2-etoksyetanol ≡ cellosolve (135°C), eter monometylowy glikolu dietylenowego ≡ metylokarbitol (194°C), 1,2-etanodiol ≡ glikol etylenowy (197°C), eter monoetylowy glikolu dietylenowego ≡ karbitol (198°C), 1,2,3-propanotriol ≡ gliceryna (290°C lub 182°C/27hPa).

Absolutny metanol, etanol i *propanole* przygotowuje się jednym z poniżej opisanych sposobów:

1. W aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci sporządza się alkoholan magnezowy z 50 cm^3 ponad 99%-owego alkoholu, 5–10 g wiórków magnezu i kilku kryształków jodu, ogrzewając mieszaninę pod chłodnicą zwrotną do całkowitego przereagowania metalu. (Reakcja z metanolem przebiega zwykle bez ogrzewania.) Do wytworzonej zawiesiny alkoholanu dodaje się 900 cm^3 alkoholu i całość ogrzewa do wrzenia przez 30 min. W tym czasie sól magnezowa reaguje z wodą zawartą w rozpuszczalniku, tworząc trudno rozpuszczalny wodorotlenek magnezowy. Następnie przeprowadza się destylację, odrzucając około 20 cm^3 przedgonu.

2. W aparaturze złożonej z kolby dwuszyjnej, wkraplacza i chłodnicy zwrotnej zabezpieczonej rurką ze środkiem suszącym umieszcza się 1 dm^3 ponad 99%-owego alkoholu i dodaje porcjami 5–10 g sodu w małych kawałkach. Po przereagowaniu całości wprowadzonego sodu włącza się ogrzewanie elektryczne i po doprowadzeniu mieszaniny do wrzenia wkrapla się 0,1–0,2 mola cząsteczek estru kwasu szczawiowego, bursztynowego lub ftalowego i takiego alkoholu, jaki jest osuszany. W tych warunkach wodorotlenek sodowy będący w równowadze z alkoholanem hydrolizuje ester, uwalniając z niego alkohol i wytwarzając zawiesinę soli kwasu organicznego. Po godzinnym ogrzewaniu w temperaturze wrzenia oddestylowuje się produkt, odrzucając około 25 cm^3 przedgonu.

Alkohol tert-butylowy można odwodnić w następujący sposób: w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci alkohol ogrzewa się do wrzenia z sodem (3 g sodu na 100 g alkoholu) do momentu, aż przereaguje około 2/3 metalu. Następnie dodaje się taką samą porcję sodu i całość poddaje destylacji, odbierając osobno niewielką ilość przedgonu. Destylację należy zakończyć, gdy w kolbie pozostanie jeszcze około 20% wyjściowej porcji alkoholu.

Dokładniej osuszony alkohol *tert*-butylowy można uzyskać w wyniku destylacji znad wodorku wapniowego (0,25 g CaH_2 na 1 dm^3 alkoholu). Pozostałości sodu lub wodorku wapniowego rozkłada się małymi porcjami etanolu po ostygnięciu kolby destylacyjnej.

1.4.2. Kwas octowy

Kwas octowy — $m_{cz(CH_3COOH)}$ = 60,1 a.j.m.; t.wrz. 118°C; t.t. 16°C; d = 1,05 g/cm^3; miesza się z wodą i rozpuszczalnikami organicznymi; jest higroskopijny.

Handlowy kwas octowy zawierający około 1% wody (tzw. *kwas octowy lodowaty*) najczęściej nie wymaga oczyszczania. Gdy jest to konieczne, wymraża się kilkakrotnie porcję odczynnika, zlewając za każdym razem niekrzepnącą ciecz, która jest roztworem o coraz mniejszej zawartości wody w kwasie octowym. W niektórych reakcjach, np. utleniania w środowisku kwasu octowego, wskazane jest uprzednie przedestylowanie go znad nadmanganianu potasowego (20–30 g na 1 dm^3). Inny sposób suszenia kwasu polega na dodaniu 2% wag. bezwodnika octowego lub takiej samej ilości octanu boru $B(CH_3COO)_3$ i destylacji.

1.4.3. Ciekły amoniak

Ciekły amoniak — $m_{cz(NH_3)}$ = 17,0 a.j.m.; t.wrz. −33°C; d = 0,68 g/cm³.

Uwaga! Wszelkie prace z ciekłym amoniakiem prowadzi się pod sprawnie działającym wyciągiem.

Rozpuszczalnik pobiera się z butli (bez zaworu redukcyjnego) za pośrednictwem odpowiedniej długości rurki mosiężnej (o średnicy ok. 10 mm), przylutowanej do nakrętki, zakładanej na wylot zaworu butli. Butla przy pobieraniu cieczy musi być ustawiona na mocnej, ciężkiej podstawie i pochylona tak, aby zawór znajdował się jak najniżej. Po delikatnym odkręceniu zaworu† i dostatecznym oziębieniu rurki parami amoniaku, zaczyna wypływać ciecz. Napełnia się nią przymocowaną do statywu kolbę reakcyjną (jeśli nie jest wymagane dodatkowe oczyszczanie) i zakręca zawór. Ciekły amoniak z butli zanieczyszczony jest parą wodną, a także może zawierać do 1% nielotnych pozostałości.

Odwadnianie amoniaku. Do kolby dwuszyjnej pobiera się w wyżej opisany sposób porcję amoniaku z około 20%-owym nadmiarem. Następnie jeden z otworów kolby zamyka się korkiem szlifowym, a przez drugi wprowadza ostrożnie półgramowe porcje sodu, aż ciecz przyjmie trwale, ciemnogranatowe zabarwienie nie znikające w ciągu 5 min (odwadnianie sodem w temp. −33°C przebiega dosyć wolno). Wtedy łączy się kolbę z uprzednio zmontowaną aparaturą††. Do skraplania par amoniaku służy specjalna chłodnica, w której czynnikiem chłodzącym jest mieszanina suchego lodu z etanolem albo acetonem. Po przedestylowaniu potrzebnej ilości amoniaku odłącza się kolbę, a resztki sodu rozkłada małymi porcjami sproszkowanego chlorku amonowego, do zaniku granatowego zabarwienia. Tak przedestylowany amoniak zawiera już tylko minimalną ilość wody.

1.4.4. Węglowodory

Frakcję benzyny C_5–C_8 do użytku laboratoryjnego dzieli się na podfrakcje o przedziale temperatur wrzenia nie większym niż 20°C, szczególnie wtedy, gdy stosuje się je do chromatografii lub krystalizacji (tab. 1.6). Zanieczyszczeniami są: węglowodory nienasycone aromatyczne oraz ślady wody. Wydestylowane, wąsko wrzące frakcje benzyny są produktami handlowymi. Zawierają *n*-pentan, *n*-heksan lub *n*-heptan o czystości co najmniej 99% i są pozbawione związków aromatycznych.

Przygotowanie rozpuszczalników absolutnych. 1 dm³ rozpuszczalnika wytrząsa się energicznie przez kilkanaście minut ze 100 cm³ stężonego kwasu siarkowego, aż dolna warstwa przestanie się wyraźnie zabarwiać (3–5 razy), następnie z wodnym roztworem nadmanganianu potasowego (słabo zakwaszonym H_2SO_4) i na koniec z wodą. Warstwę organiczną suszy się przez dwie doby bezwodnym chlorkiem lub siarczanem wapniowym (5–10% wag.) i po przesączeniu pozostawia nad drobno pokrojonym sodem (naczynie z suszącym się rozpuszczalnikiem musi być zabezpieczone drożną rurką z bezwodnym chlorkiem wapniowym). Po 24 h zlewa się ciecz znad sodu i destyluje.

† Zdarza się, gdy butla przez dłuższy czas nie była używana, że mimo odkręcenia zaworu nie następuje odblokowanie iglicy na skutek korozji. Taką butlę należy wymienić na nową.

†† Aparatura musi mieć drożne połączenie z atmosferą. Należy pamiętać, że dodawanie i wkraplanie czegokolwiek do niskowrzących cieczy należy prowadzić ze szczególną ostrożnością.

Tabela 1.6

Węglowodory nasycone

Nazwa węglowodoru (nazwa zwyczajowa)	Temperatura wrzenia [°C]	Gęstość [g/cm³]	Uwagi
(Eter naftowy)	40–60	ok. 0,6	wszystkie węglowodory są szczególnie łatwo palne; eter naftowy techniczny zanieczyszczony jest węglowodorami nienasyconymi i aromatycznymi
(Ligroina)	60–80 80–100 100–120	ok. 0,7	
n-Pentan	36	0,63	
n-Heksan	69	0,66	

Tabela 1.7

Węglowodory aromatyczne

Nazwa węglowodoru	Temperatura wrzenia [°C]	Gęstość [g/cm³]	Uwagi
Benzen	80 t.t. 5,5°C	0,88	tworzą azeotropy z wodą i alkoholami; są łatwo palne i trujące
Toluen	111	0,87	
Ksylen	139	0,86	

Odwadnianie węglowodorów aromatycznych. Odwadnianie najwygodniej jest przeprowadzić przez powolną destylację surowca, odrzucając 10–15% przedgonu (prawie cała ilość wody wydestylowuje w postaci azeotropu). Frakcję właściwą suszy się kilka dni niewielką ilością drobno pokrojonego sodu lub wodorkiem wapniowym, następnie sączy się i destyluje, odrzucając małą ilość przedgonu. Pozostałości sodu lub wodorku wapniowego rozkłada się ostrożnie małymi porcjami etanolu (tab. 1.7).

1.4.5. Chlorowcowęglowodory

Chlorek metylenu (*dichlorometan*) bywa zanieczyszczony związkami kwaśnymi, które powstają w wyniku hydrolizy. Usuwa się je przez wytrząsanie z porcjami nasyconego wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego do momentu, aż przestanie wydzielać się dwutlenek węgla. Po przemyciu wodą rozpuszczalnik suszy się w ciągu doby bezwodnym chlorkiem wapniowym, sączy i destyluje, odrzucając niewielką ilość przedgonu.

Chloroform jest zawsze stabilizowany etanolem (ok. 1%), który wiąże powstający pod wpływem światła fosgen. Alkohol usuwa się albo przez wytrząsanie ze stężonym kwasem siarkowym, dwukrotne przemycie wodą, suszenie bezwodnym chlorkiem wapniowym i destylację, albo dłuższe (kilkudniowe) suszenie bezwodnym chlorkiem wapniowym i destylację.

Wszystkie chlorowcowęglowodory (tab. 1.8) można suszyć, podobnie jak benzen

Tabela 1.8

Chlorowcowęglowodory

Nazwa chlorowcowęglowodoru (nazwa zwyczajowa)	Temperatura wrzenia [°C]	Gęstość [g/cm³]	Uwagi
Dichlorometan (Chlorek metylenu)	41	1,34	niepalny
Trichlorometan (Chloroform)	61	1,49	niepalny, ma właściwości narkotyczne; produkt handlowy zawiera 0,6% etanolu
Tetrachlorometan (Tetrachlorek węgla)	77	1,59	niepalny, nietoksyczny
1,2-Dichloroetan (Chlorek etylenu)	84	1,25	niepalny, nietoksyczny

i jego pochodne, przez powolną destylację azeotropową, odrzucając 10–15% przedgonu. Najdokładniej osuszony rozpuszczalnik otrzymuje się przez destylację znad pięciotlenku fosforu. (**Uwaga!** Niedopuszczalne jest natomiast suszenie chlorowcowęglowodorów sodem, gdyż reaguje on z nimi w sposób wybuchowy, z wydzieleniem silnie toksycznych gazów.)

1.4.6. Etery

Uwaga! W pracy z eterami należy zachować szczególną ostrożność.

Nadtlenki organiczne w eterach (a także w niektórych alkoholach i węglowodorach) (tab. 1.9) tworzą się szczególnie łatwo, gdy rozpuszczalniki te są oczyszczone (oczyszczone są wtedy także od substancji stabilizujących i antyutleniaczy, dodawanych przy ich produkcji). Szczególnie niekorzystny jest w tym przypadku wpływ światła i tlenu. Dlatego rozpuszczalniki te przechowuje się w naczyniach z ciemnozabarwionego szkła i po przedestylowaniu stosuje się od razu do reakcji. Wskazane jest również, aby wyższe etery destylować w strumieniu gazu obojętnego i w jego atmosferze je przechowywać.

Próba na obecność nadtlenków jest wstępną czynnością przy oczyszczaniu eterów. Wytrząsa się 2 cm³ 2%-owego roztworu jodku potasowego z 2 cm³ eteru, dodaje się kroplę rozcieńczonego (1:1) kwasu solnego i kroplę wodnego roztworu skrobi. Niebieskie zabarwienie, pochodzące od kompleksu wolnego jodu i skrobi, świadczy o obecności nadtlenków w rozpuszczalniku.

Usuwanie nadtlenków z eterów nie mieszających się z wodą (np. etery dietylowy i diizopropylowy) można wykonać kilkoma sposobami:

1. Wytrząsanie w rozdzielaczu z zakwaszonym wodnym roztworem siarczanu żelazawego (100 cm³ 5%-owego roztworu $FeSO_4$ i 0,5 cm³ stężonego kwasu siarkowego na porcję eteru o obj. 500 cm³).

2. Wytrząsanie z 5%-owym roztworem siarczynu lub wodorosiarczynu sodowego (100 cm³ 5%-owego roztworu na porcję eteru o obj. 500 cm³).

3. Nadciśnieniowe sączenie porcji eteru przez tlenek glinowy o aktywności I (100 g adsorbentu na 1 dm^3 rozpuszczalnika). Metoda ta pozwala usunąć też częściowo alkohol i wodę.

Po wykonaniu operacji usuwania nadtlenków należy ponownie przeprowadzić wyżej opisaną próbę z jodkiem potasowym i skrobią.

Łatwo utleniające się zanieczyszczenia w eterach nie mieszających się z wodą można zlikwidować po zredukowaniu nadtlenków i przemyciu wodą, wytrząsając eter z porcjami rozcieńczonego roztworu nadmanganianu potasowego, a następnie usunąć produkty utleniania rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego. Z kolei należy eter przemyć wodą, dokładnie rozdzielić warstwy i suszyć bezwodnym chlorkiem wapniowym (100–150 g na 0,5 dm^3 eteru) w ciągu co najmniej doby. Następnie eter odsącza się od środka suszącego do kolby okrągłodennej, z której wydestylowuje się prawie czysty produkt, odrzucając przedgon i pozostawiając kilkadziesiąt cm^3 cieczy. Należy pamiętać o tym, że w przypadku tak niskowrzących cieczy jak eter dietylowy, temperatura łaźni wodnej nie powinna przekraczać 60°C, chłodnica Liebiga musi być dostatecznie długa (pełne wykraplanie destylujących par), a cała aparatura zabezpieczona przed dostępem wilgoci. Destylat przelewa się do butelki z ciemnego szkła, dodaje kilka gramów drobno pokrojonego sodu i zamyka butelkę drożną rurką ze środkiem suszącym. Po upływie doby dodaje się następną małą porcję sodu; gdy nie wydziela się już wodór, a powierzchnia sodu nie ulega zmatowieniu, uznaje się, że rozpuszczalnik jest suchy. Stosując do reakcji można albo ostrożnie zdekantować eter znad sodu, albo — gdy jest to konieczne — jeszcze raz przedestylować. Wskazane jest, aby do reakcji redukcji, np. glinowodorkiem litowym, przeprowadzić taką destylację znad 1–2 g $LiAlH_4$. Wszelkie pozostałości sodu rozkłada

Tabela 1.9

Etery†

Nazwa eteru (nazwa zwyczajowa, skrót)	Temperatura wrzenia [°C]	Gęstość [g/cm^3]	Zanieczyszczenia
Eter dietylowy (Eter)	35	0,71	woda, etanol, aldehydy, nadtlenki, substancje trudno lotne
Tetrahydrofuran (THF)	65	0,89	woda, nadtlenki
Eter diizopropylowy	68	0,88	woda, nadtlenki
Eter dimetylowy glikolu etylenowego (Glim)	83	0,86	woda, nadtlenki
1,4-Dioksan (Dioksan)	101 t.t. 12°C	1,03	woda, acetaldehyd, acetal glikolu, nadtlenki; odczynnik handlowy zawiera 1 mg/dm^3 antyutleniacza

† Inne etery (t. wrz.): eter dimetylowy glikolu dietylenowego ≡ diglim (161°C lub 62–63°C/20 hPa), eter dimetylowy glikolu trimetylenowego ≡ triglim (222°C).

się ostrożnie etanolem, najlepiej w dużej parownicy pod wyciągiem i z dala od ognia; glinowodorek litowy likwiduje się przez powolne wkraplanie octanu etylu, a następnie wody.

W wyższych eterach rozpuszczalnych w wodzie (tetrahydrofuran, glimy, dioksan) *nadtlenki usuwa się* jednym z następujących sposobów:

1. Nadciśnieniowe sączenie przez kolumnę z tlenkiem glinowym o aktywności I (100 g adsorbentu na 200 cm^3 rozpuszczalnika).

2. Sączenie przez kolumnę wypełnioną sitami molekularnymi 5A lub 13X (granulacja 0,15 cm) z szybkością 100 cm^3/min (długość kolumny 60–90 cm, średnica 5 cm).

3. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną z chlorkiem cynawym do negatywnej próby na obecność nadtlenków.

Wyższe etery (tetrahydrofuran, dioksan, glimy) można oczyścić przez wytrząsanie lub ogrzewanie do wrzenia ze stałym wodorotlenkiem potasowym, zlanie rozpuszczalnika do trójszyjnej kolby destylacyjnej, zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne, i dodawanie małych porcji glinowodorku litowego do momentu zaprzestania wydzielania się wodoru. Następnie całość miesza się przez kilka minut i ciągle mieszając przeprowadza się destylację; można oddestylować najwyżej 3/4 objętości cieczy. Likwidację nadmiaru glinowodorku litowego wykonuje się w sposób opisany powyżej.

Absolutny dioksan otrzymuje się także przez dwunastogodzinne ogrzewanie do wrzenia z sodem, następnie przez destylację znad sodu i pozostawienie do suszenia nad wodorkiem wapniowym.

Diglim najpierw suszy się wodorkiem wapniowym (10 g na 1 dm^3), potem dekantuje do kolby destylacyjnej, dodaje taką ilość glinowodorku litowego, aby był zawsze w nadmiarze i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Destylację należy zakończyć po odparowaniu około 3/4 objętości cieczy.

1.4.7. Ketony

Wyższe ketony oczyszcza się przez destylację frakcyjną. Niższe ketony klasy cz.d.a. nie wymagają najczęściej oczyszczania (tab. 1.10). Rozpuszczalniki techniczne oczyszcza się w wyniku ogrzewania pod chłodnicą zwrotną z małymi porcjami nadmanganianu potasowego do momentu, aż ciecz przybierze trwale purpurowe zabarwienie. Następnie przeprowadza się destylację, odrzucając niewielką ilość przedgonu. Destylat suszy się przez dwie doby bezwodnym węglanem potasowym lub siarczanem wapniowym, szybko sączy i ponownie destyluje, najlepiej znad pięciotlenku fosforu. Zarówno chlorek wapniowy jak i wodorotlenki oraz sód nie nadają się do suszenia ketonów, ponieważ reagują z nimi. Natomiast wskazane jest stosowanie sit molekularnych typu 4A.

Tabela 1.10

Ketony

Nazwa ketonu	Temperatura wrzenia [°C]	Gęstość [g/cm^3]	Uwagi (zanieczyszczenia)
Aceton	56	0,80	rozpuszczalniki bardzo łatwo palne (woda, alkohole)
Keton etylowo-metylowy	80	0,80	

1.4.8. Octan etylu

Octan etylu — t.wrz. 78°C; $d = 0{,}89$ g/cm^3; słabo rozpuszczalny w wodzie; z wodą i alkoholami tworzy azeotropy. Zanieczyszczenia: woda, etanol, kwas octowy.

Techniczny octan etylu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 4 h ze świeżo przedestylowanym bezwodnikiem octowym (100 cm^3 na 1 dm^3 rozpuszczalnika) i kilkoma kroplami stężonego kwasu siarkowego — w tym czasie zachodzi estryfikacja bezwodnika etanolem. Następnie mieszaninę poddaje się powolnej destylacji (ogrzewanie elektryczne) przez krótką kolumnę Vigreux, do odbieralnika zawierającego 30 g bezwodnego węglanu potasowego. Po krótkim wytrząsaniu (usuwanie śladów kwasu octowego) i po przesączeniu destyluje się ester powtórnie.

1.4.9. Amidy

Dimetyloformamid (DMF) — t.wrz. 153°C; $d = 0{,}94$ g/cm^3; toksyczny; rozkłada się pod wpływem światła. Dobrze absorbuje gazy o charakterze kwasów, jak HCl i SO_2.

Dimetyloaminę i kwas mrówkowy, produkty rozkładu dimetyloformamidu, można usunąć jednocześnie podczas destylacji azeotropowej z benzenem i wodą. 250 cm^3 DMF miesza się z 25 cm^3 benzenu i 7 cm^3 wody i przeprowadza powolną destylację pod normalnym ciśnieniem. Po odrzuceniu niskowrzącej frakcji i przedgonu zbiera się czysty dimetyloformamid, prowadząc destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Destylat przechowuje się w butelce z ciemnego szkła nad sitami molekularnymi typu 4A.

Inny sposób oczyszczania DMF polega na wprowadzeniu 1–2 g wodorku wapniowego do 250 cm^3 porcji rozpuszczalnika i pozostawieniu na dwa dni. Następnie w ciągu 12 h przepuszcza się przez ciecz strumień suchego azotu, po czym przeprowadza się destylację pod zmniejszonym ciśnieniem znad środka suszącego. Suchy destylat przechowuje się nad sitami molekularnymi 4A.

N-Metylo-2-pirolidon — t.wrz. 202°C lub 78–79°C/13 hPa. Rozpuszczalnik ten suszy się przez destylację znad sit molekularnych 5A.

Heksametylotriamid kwasu fosforowego (HMPT) — t.wrz. 232°C; t.t. 4°C. Do suszenia HMPT stosuje się sita molekularne 13X.

1.4.10. Acetonitryl

Acetonitryl — t.wrz. 82°C; $d = 0{,}78$ g/cm^3; silna trucizna; miesza się z wodą w każdym stosunku. Jest doskonałym rozpuszczalnikiem, stosowanym w wielu reakcjach organicznych i do krystalizacji.

Odwadnianie i oczyszczanie przeprowadza się w następujący sposób: 250 cm^3 acetonitrylu i 10 g pięciotlenku fosforu ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1–2 h w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, a następnie destyluje. Tę samą operację powtarza się z 10 g bezwodnego węglanu potasowego. Do suszenia acetonitrylu nadają się sita molekularne typu 4A.

1.4.11. Pirydyna

Pirydyna — t.wrz. 115°C; d = 0,97 g/cm^3; silna trucizna; miesza się dobrze z wodą; jest bardzo higroskopijna.

Handlową pirydynę (zawierającą spore ilości wody) umieszcza się w aparaturze, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, ze stałym wodorotlenkiem potasowym, w proporcji 20 g na 250 cm^3 pirydyny. Najpierw ogrzewa się do wrzenia w ciągu kilku godzin, a następnie oddestylowuje produkt znad środka suszącego. Tę samą operację powtarza się z kilkoma gramami wodorku wapniowego. Bezwodną ciecz przechowuje się nad sitami molekularnymi 4A.

1.4.12. Sulfotlenek dimetylowy

Sulfotlenek dimetylowy (DMSO) — t.wrz. 189°C lub 63°C/11 hPa; t.t. 18°C; d = 1,10 g/cm^3; rozpuszczalnik silnie higroskopijny; miesza się z wodą; czysty nie jest toksyczny.

Sulfotlenek dimetylowy suszy się sitami molekularnymi typu 4A, a następnie dwukrotnie destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem znad niewielkich ilości tego samego sproszkowanego środka suszącego, stosując małą kolumnę deflegmacyjną.

1.4.13. Tetrametylenosulfon

Tetrametylenosulfon (sulfolan) — t.wrz. 180°C/8,6 hPa; t.t. 28°C. Zanieczyszczenia: 1,1-ditlenek dihydrotiofenu, 1-tlenek tetrahydrotiofenu, tetrahydrotiofen.

Usuwanie zanieczyszczeń przez utlenianie nadmanganianem potasowym. Do 1 kg lodu wkrapla się, mieszając, 50 g stężonego kwasu siarkowego. Następnie dodaje się małymi porcjami 50 g nadmanganianu potasowego i 1 dm^3 handlowego sulfolanu i pozostawia na 2 h w temp. 20°C, mieszając co jakiś czas. Nadmiar utleniacza redukuje się taką ilością pirosiarczynu sodowego, aby nastąpiło odbarwienie mieszaniny. Całość ekstrahuje się trzykrotnie chlorkiem metylenu (porcjami po 0,5 dm^3). Oddestylowuje się rozpuszczalnik pod normalnym ciśnieniem, a do pozostałości dodaje się, mieszając, dwugramowe porcje pięciotlenku fosforu (pięć razy co pół godziny). Następnie dekantuje się ciecz znad środka suszącego i destyluje, najlepiej pod zmniejszonym ciśnieniem.

1.5. KATALIZATORY, APARATURA I WYKONANIE UWODORNIENIA [4]

Do katalitycznego uwodornienia wiązań wielokrotnych i wodorolizy wiązań pojedynczych stosuje się odpowiednio przygotowane *katalizatory niklowe, platynowe, palladowe* oraz *tlenek miedziowo-chromowy.* Katalizatory przygotowuje się w postaci silnie rozdrobnionej albo osadza się je na nośnikach o dużej powierzchni właściwej.

Ogólnie, katalizatory charakteryzuje się dwiema współzależnymi właściwościami: *aktywnością* i *selektywnością.* Aktywność dwóch różnych katalizatorów można ocenić

porównując szybkości określonej reakcji uwodornienia. Natomiast selektywność działania dotyczy zachowania się katalizatora względem różnych grup atomów w cząsteczce związku chemicznego. Współzależność obu cech przejawia się w tym, że im bardziej aktywny jest katalizator, tym mniejszą odznacza się selektywnością. Zwiększenie selektywności odbywa się więc kosztem dezaktywacji katalizatora. Wymienione cechy mogą być modyfikowane w zależności od temperatury, ciśnienia, typu rozpuszczalnika, ilości katalizatora, czasu i sposobu jego przechowywania (tab. 1.11) oraz dodatkiem promotorów lub inhibitorów uwodornienia. Mniejszy wpływ na rodzaj otrzymywanego produktu ma szybkość mieszania, stężenie substratu i powierzchnia zetknięcia mieszaniny reakcyjnej z wodorem.

Wodór do redukcji pobiera się z butli lub specjalnego generatora, albo otrzymuje się na mniejszą skalę z kwasu i cynku w aparacie Kippa. Sposób generowania i oczyszczania wodoru opisano w **1.3.1.** Ślady tlenu i pary wodnej nie wpływają na przebieg reakcji. Natomiast związki siarki czy fosforu są truciznami katalizatorów. Właściwości inhibitujące mogą pochodzić od śladowych ilości zanieczyszczeń, wprowadzanych do katalizatora podczas procesu jego przygotowania. Dlatego sposób przygotowania ma duży wpływ na jakość katalizatora, a tym samym na powtarzalność i porównywalność wyników. Niekiedy świadomie modyfikuje się selektywność działania katalizatora przez częściową dezaktywację aktywnych centrów jego powierzchni (np. $Pd/CaCO_3$ zdezaktywowany octanem ołowiawym) lub przez aktywację (promotory w postaci dodatku innego katalizatora).

Najczęściej stosowanymi rozpuszczalnikami do katalitycznych redukcji są: metanol, etanol, kwas octowy, woda, rozcieńczone roztwory silnych kwasów, dioksan, eter, tetra-

Tabela 1.11

Aktywność i selektywność katalizatorów jako funkcja warunków uwodornienia

Czynnik	Aktywność katalizatorów	Selektywność katalizatorów
Temperatura	przyrost temperatury rzędu 10–20°C zwykle dwukrotnie zwiększa szybkość reakcji	im wyższa temperatura, tym mniejsza selektywność i większa możliwość reakcji ubocznych
Ciśnienie	stosowana wielkość ciśnienia dla danej reakcji zależy w znacznym stopniu od rodzaju katalizatora	ze zwiększeniem ciśnienia spada selektywność
Rozpuszczalnik	brak ogólnych zależności	często decydujący wpływ na stereochemiczny przebieg redukcji
Ilość katalizatora	nieproporcjonalna zależność wzrostu szybkości reakcji od ilości katalizatora	zwiększenie stosunku ilości katalizator : substrat pozwala obniżyć temperaturę i ciśnienie reakcji
Czas przechowywania	z biegiem czasu aktywność spada i to tym bardziej, im aktywniejszy był początkowo katalizator; najenergiczniej działają katalizatory świeżo przyrządzone	—

hydrofuran, octan etylu. Po zakończeniu uwodornienia roztwór produktu dekantuje się znad katalizatora lub odsącza, zwracając uwagę, aby nie wysuszyć katalizatora, gdyż grozi to samozapaleniem.

Większość zwykle używanych do uwodornienia katalizatorów nadaje się również do reakcji deuterowania i deuterolizy. Zakres dostępnych rozpuszczalników ogranicza się wtedy tylko do takich, które bądź nie zawierają w cząsteczce aktywnego atomu wodoru, ulegającego wymianie z deuterem, bądź same są już zdeuterowane.

Wymienione powyżej katalizatory stosuje się w procesie tzw. *katalizy heterogenicznej*. Katalizatory dobrze rozpuszczające się w rozpuszczalnikach polarnych mogą uczestniczyć w *katalizie homogenicznej*. Usuwanie takiego katalizatora po zakończeniu redukcji polega na wytrąceniu go niepolarnym rozpuszczalnikiem.

Uwaga! Większość katalizatorów ma właściwości piroforyczne. Aby zapobiec zapaleniu się, należy maksymalnie ograniczyć czas kontaktu suchego katalizatora z powietrzem i przechowywać go w szczelnie zamkniętym naczyniu.

1.5.1. Katalizatory niklowe

Odczynnikiem wyjściowym do preparowania katalizatorów niklowych jest sproszkowany stop niklu i glinu, tzw. *stop Raneya* (1:1). Przez wytrawianie glinu ze stopu roztworem zasady sodowej otrzymuje się różne odmiany niklu Raneya, w postaci czarnej gąbki. Oznaczane one są symbolami od W-1 do W-8. Różnice w ich aktywności zależą od stosunku wagowego stopu i zasady w procesie trawienia, temperatury podczas obróbki oraz sposobu przemywania produktu. Zawartość wodoru zaadsorbowanego na powierzchni niklu Raneya wynosi 25–150 cm^3/g. Im więcej go katalizator zawiera, tym jest aktywniejszy. Najczęściej stosowane są w praktyce typy: W-2 (o średniej aktywności) i W-6 (najaktywniejszy). Nikiel W-8 najlepiej nadaje się do procesu deuterowania. Uwodornienie niektórych związków organicznych można prowadzić już w momencie trawienia stopu zasadą. Najlepsze wydajności uzyskuje się wtedy, gdy substrat jest rozpuszczalny w środowisku zasadowym.

Nikiel Raneya W-2. $NiAl_2 + 6H_2O \xrightarrow{NaOH} Ni + 2Na_3AlO_3 + 3H_2$

Uwaga! Proces wytrawiania przeprowadza się pod wyciągiem i z dala od ognia.

Do intensywnie mieszanego roztworu 190 g wodorotlenku sodowego w 750 cm^3 wody destylowanej, umieszczonego w zlewce o poj. 2 dm^3 i oziębionego do temp. 10°C w lodzie, dodaje się małymi porcjami 150 g stopu Raneya z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny nie wzrosła powyżej 25°C. Po dodaniu całości pozostawia się mieszaninę do osiągnięcia temperatury otoczenia. Gdy zmniejszy się szybkość wydzielania wodoru, ogrzewa się zlewkę na łaźni wodnej i wytrawia dodatkowo 6–10 h lub do momentu, gdy praktycznie ustanie wydzielanie się gazu. Objętość cieczy utrzymuje się na stałym poziomie przez okresowe dodawanie wody destylowanej. Następnie pozostawia się katalizator do odstania, po czym ciecz dekantuje się, a katalizator przemywa przez dekantację (2×1 dm^3) i przenosi do zlewki lub cylindra o poj. 1 dm^3. Wodę zlewa się i dodaje roztwór 25 g wodorotlenku sodowego w 250 cm^3 wody. Po dokładnym wymieszaniu pozostawia się do odstania, po czym zlewa zasadę. Katalizator przemywa się przez dekantację wodą do odczynu obojętnego (lakmus) i dodatkowo jeszcze 10 razy w celu całkowitego

usunięcia alkaliów. Przemywanie kontynuuje się stosując 3×100 cm^3 95%-owego etanolu i 3×100 cm^3 absolutnego etanolu. Wydajność około 75 g. Silnie piroforyczny katalizator przechowuje się w naczyniu napełnionym po brzegi absolutnym etanolem; przez dłuższy czas nie traci aktywności, szczególnie w niższej temperaturze.

1.5.2. Katalizatory platynowe

Najczęściej jako katalizatory stosowane są: tlenek platynowy PtO_2 (*katalizator Adamsa*), platyna osadzona na nośniku (np. węgiel aktywny, tlenek glinowy) i tzw. *czerń platynowa*. Aparatura przedstawiona na rys. 1.8 jest szczególnie przydatna do uwodornienia substancji wobec katalizatora, otrzymanego w wyniku redukcji kwasu chloroplatynowego borowodorkiem sodowym. Taki katalizator jest niemal dwukrotnie aktywniejszy niż zredukowany katalizator Adamsa.

Katalizator Adamsa. 2 gramy chloroplatynianu amonowego, wytrąconego przez dodanie nadmiaru stężonego amoniaku do roztworu kwasu chloroplatynowego, miesza się dokładnie z 20 g sproszkowanego azotanu sodowego. Mieszaninę umieszcza się w parownicy pod wyciągiem i powoli ogrzewa aż do stopienia. Gdy zmniejszy się szybkość wydzielania gazów, stopioną mieszaninę ogrzewa się w temp. 500°C w ciągu 25–30 min i pozostawia do ostygnięcia. Znad brązowego osadu dekantuje się trzykrotnie, porcjami po 50 cm^3 wody destylowanej, sączy i przemywa do negatywnej próby na jony azotanowe lub kończy przemywanie, gdy osad zaczyna przechodzić w stan koloidu. Tlenek platynowy suszy się w eksykatorze. Wydajność około 1 g.

Katalizator 5% Pt/C. Przygotowuje się węgiel aktywny przez 2–3 godzinne ogrzewanie na łaźni wodnej z 10%-owym roztworem kwasu azotowego. Następnie nośnik sączy się, kwas wymywa wodą destylowaną i suszy w temp. 100°C. Do roztworu 2,1 g kwasu chloroplatynowego i 0,35 g chlorku platynowego w 200 cm^3 wody destylowanej, umieszczonego w naczyniu do uwodornienia niskociśnieniowego o poj. 500 cm^3, dodaje się 20 g uprzednio przygotowanego węgla aktywnego. Mieszaninę redukuje się wodorem w temperaturze otoczenia w ciągu 1–2 h pod ciśnieniem $1–3 \cdot 10^3$ hPa. Po zakończeniu procesu odsącza się katalizator, przemywa 500–750 cm^3 wody destylowanej, suszy, najpierw na powietrzu a następnie w eksykatorze nad bezwodnym chlorkiem wapniowym, i rozciera na proszek. Wydajność około 20 g.

1.5.3. Katalizatory palladowe

Typy katalizatorów palladowych są analogiczne do platynowych, najczęściej jednak używa się palladu osadzonego na węglu aktywnym. Cennym katalizatorem jest również pallad osadzony na siarczanie barowym, moderującym jego działanie w reakcjach redukcji wobec zasady. 5% i 30% Pd/C stosuje się w reakcjach odwodornienia.

Katalizator 5% Pd/C. Lekko ogrzewając rozpuszcza się 1,7 g chlorku palladawego $PdCl_2$ z 1,7 cm^3 stężonego kwasu solnego w 20 cm^3 wody destylowanej. Mieszaninę dodaje się do roztworu 30 g trójwodnego octanu sodowego w 200 cm^3 wody i umieszcza w naczyniu do uwodornienia niskociśnieniowego o poj. 500 cm^3. Dodaje się 20 g węgla aktywnego i redukuie wodorem w temperaturze otoczenia w ciągu 1–2 h pod ciśnieniem 1–3.

10^3 hPa. Po zakończeniu procesu odsącza się katalizator, przemywa 500–750 cm^3 wody destylowanej, suszy, najpierw na powietrzu a następnie w eksykatorze nad bezwodnym chlorkiem wapniowym, i rozciera na proszek. Wydajność około 20 g.

Katalizator 10% Pd/C. Otrzymuje się w ten sam sposób, biorąc 3,4 g $PdCl_2$, 3,5 cm^3 stężonego kwasu solnego, 40 cm^3 wody i 60 g trójwodnego octanu sodowego.

Katalizator 5% Pd/$BaSO_4$. Otrzymuje się świeżo strącony siarczan barowy przez dodawanie w ciągu kilku minut roztworu 15 g bezwodnego siarczanu sodowego w 200 cm^3 wody destylowanej do intensywnie mieszanego roztworu 21 g dwuwodnego chlorku barowego w 200 cm^3 wody w temp. 70–80°C. Po opadnięciu osadu przemywa się go przez dekantację gorącą wodą, aż do ujemnej próby na jony chlorkowe. Do osadu dodaje się 300 cm^3 wody zawierającej 1 cm^3 37%-owej formaliny i ogrzewa do temp. 80°C. Do intensywnie mieszanej zawiesiny dodaje się roztwór 1,7 g chlorku palladawego $PdCl_2$ z 1,7 cm^3 stężonego kwasu solnego w 20 cm^3 wody, a następnie dodaje roztwór wodorotlenku sodowego o stężeniu 1 mol/dm^3, do uzyskania odczynu słabo zasadowego. Ogrzewanie i mieszanie kontynuuje się jeszcze przez 30 min i pozostawia do odstania. Osad dekantuje się 8–10 razy znad wody, sączy i przemywa na lejku 250–300 cm^3 wody. Po wysuszeniu — najpierw na powietrzu, a potem w eksykatorze — produkt rozciera się na proszek. Wydajność około 20 g.

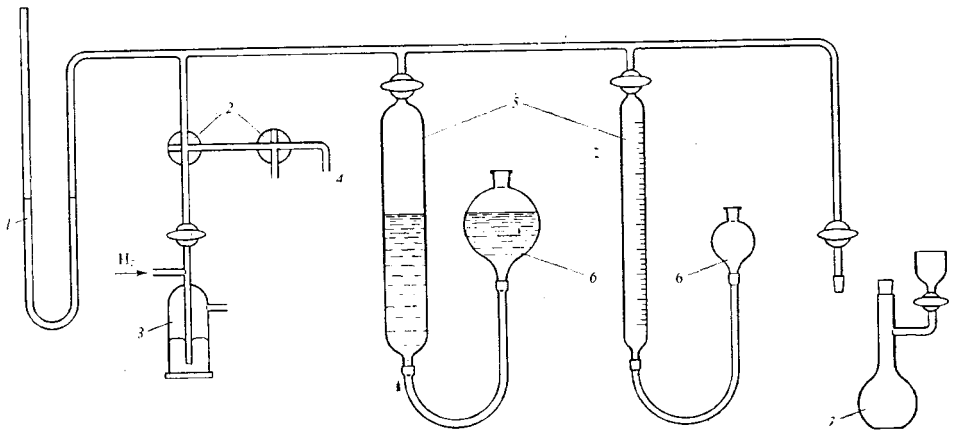
1.5.4. Katalizator miedziowo-chromowy

8,5 g azotanu barowego i 73 g trójwodnego azotanu miedziowego rozpuszcza się w 300 cm^3 wody destylowanej w temp. 70–80°C. W trakcie mieszania dodaje się roztwór 42 g dwuchromianu amonowego w 200 cm^3 wody i 50 cm^3 stężonego amoniaku. Po kilku minutach mieszania wytrącony osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy w temp. 110°C. Następnie osad przenosi się do dużej, porcelanowej parownicy i miesza, ogrzewając bezpośrednio płomieniem palnika. Gdy rozpocznie się proces rozkładu (w temp. 350–400°C) odstawia się palnik i intensywnie miesza aż do zaprzestania wydzielania się gazów. Czarną pozostałość — po oziębieniu — przenosi się do zlewki i miesza 10 min z 400 cm^3 10%-owego kwasu octowego. Dekantuje się ciecz i powtarza ten proces jeszcze dwukrotnie z takimi samymi porcjami rozpuszczalnika, a następnie z 4×400 cm^3 wody destylowanej. Osad odsącza się i suszy w temp. 110°C. Otrzymuje się 30–35 g nieaktywnego katalizatora. Aktywację można przeprowadzić dwoma sposobami: przez nasycenie katalizatora wodorem w ciągu 2 h w temp. 100°C i pod ciśnieniem $25 \cdot 10^4$ hPa, lub przez ogrzewanie zawiesiny 6 g katalizatora w 150 cm^3 cykloheksanolu w atmosferze azotu w ciągu 4 h. Po odsączeniu winien być on natychmiast użyty do reakcji. Katalizator miedziowo-chromowy stosowany jest jako uzupełnienie katalizatorów Raneya.

1.5.5. Aparatura i wykonanie uwodornienia

Do uwodornienia pod normalnym ciśnieniem stosuje się zwykle aparaturę przedstawioną na rys. 1.7. Zawartość kolby reakcyjnej może być mieszana mieszadłem magnetycznym lub wstrząsana mechanicznie. Na wstępie redukuje się zawiesinę katalizatora w odpowiednim rozpuszczalniku. W tym celu należy usunąć powietrze z aparatury przez kilka-

krotne obniżanie ciśnienia za pomocą pompy wodnej i przepłukiwanie wnętrza czystym wodorem. Następnie, po wyłączeniu pompy, napełnia się gazem wykalibrowaną biuretę (*5*) o odpowiedniej objętości w stosunku do skali redukcji. Ustalenia „zerowego" poziomu cieczy w biurecie dokonuje się za pomocą naczynia wyrównawczego (*6*) i innej biurety. Pomiar objętości wodoru następuje przy takim położeniu zbiornika, gdy powierzchnie cieczy w naczyniach połączonych (*5*) i (*6*) znajdują się na jednakowym poziomie.

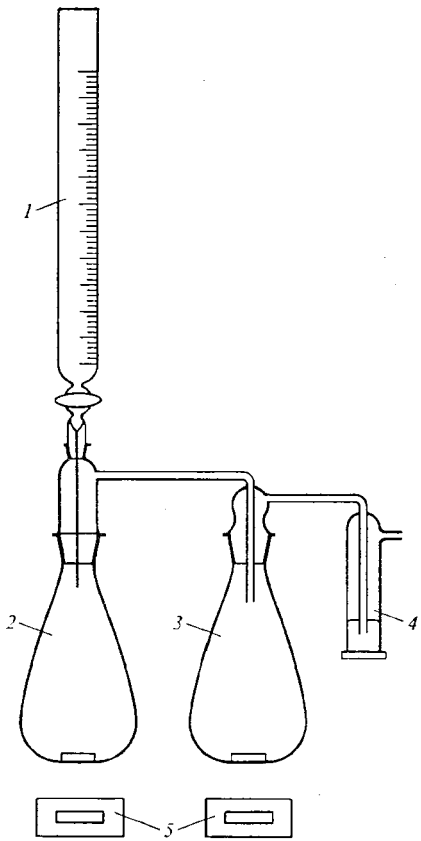


Rys. 1.7. Schemat aparatury do katalitycznego uwodornienia pod normalnym ciśnieniem: *1* — otwarty manometr rtęciowy, *2* — kran trójdrożny, *3* — rtęciowe zabezpieczenie przed nadciśnieniem, *4* — miejsce przyłączenia pompy wodnej, *5* — biureta, *6* — naczynie wyrównawcze, *7* — kolba do uwodornienia

Następnie włącza się mieszadło i redukuje katalizator do momentu, aż objętość gazu w biurecie nie będzie zmieniać się z biegiem czasu. Wtedy wyłącza się mieszadło, dodaje ostrożnie roztwór substratu przez boczną szyję kolby (*7*) i przepłukuje rozpuszczalnikiem, nie dopuszczając do połączenia wnętrza aparatury z powietrzem. Po zanotowaniu objętości gazu w biurecie ponownie rozpoczyna się mieszanie. W trakcie redukcji, w jednakowych odstępach czasu, notuje się ilości pochłanianego wodoru. Proces kończy się w momencie ustania procesu absorpcji lub po pochłonięciu wyliczonej objętości gazu. Po zamknięciu kranu między kolbą i resztą aparatury zdejmuje się naczynie, a roztwór produktu sączy lub dekantuje znad katalizatora.

Bardzo wygodną aparaturę do uwodornienia pod normalnym ciśnieniem (rys. 1.8) opracował H. C. Brown [1]. Wodór otrzymuje się w reakcji stabilizowanego wodorotlenkiem sodowym alkoholowego roztworu borowodorku sodowego z kwasem, umieszczonym w kolbie (*2*). Roztwór borowodorku jest automatycznie dawkowany z biurety (*1*) w miarę wytwarzanego podciśnienia, spowodowanego absorpcją gazu w kolbie do uwodornienia (*3*). Po zakończeniu redukcji następuje zatrzymanie procesu wkraplania na skutek nadciśnienia wodoru wewnątrz aparatury. Znając stężenie i objętość zużytego roztworu borowodorku sodowego można wyliczyć ilość pochłoniętego wodoru. Automatyczne dawkowanie borowodorku zapewnia konstrukcja biurety ze specjalnym zaworem rtęciowym. W miarę postępu reakcji roztwór przedostaje się przez rurkę kapilarną, wypływa na powierzchnię rtęci, przedostaje się przez otwory i spływa do mieszanego roztworu kwasu. Wahania poziomu rtęci podczas pracy zaworu są rzędu 5–10 mm. Urządze-

nie można stosować z pominięciem kolby (*3*), wytwarzając katalizator w kolbie (*2*) w wyniku redukcji chlorku palladawego, platynowego lub niklowego niewielką ilością roztworu borowodorku sodowego.



Rys. 1.8. Schemat aparatu Browna do katalitycznego uwodornienia: *1* — biureta z roztworem borowodorku sodowego, *2* — kolba do generowania wodoru, *3* — kolba reakcyjna, *4* — zamknięcie rtęciowe, *5* — mieszadło magnetyczne

Do uwodornienia pod zwiększonym ciśnieniem stosuje się urządzenia niskociśnieniowe (aparat typu Parra dla ciśnień do ok. $4 \cdot 10^4$ hPa) i wysokociśnieniowe reaktory lub autoklawy (dla ciśnień rzędu $20 \cdot 10^4$ hPa). Pierwsze mają szklane lub metalowe naczynie reakcyjne (zwykle o poj. 500 cm^3), zasobnik na wodór, urządzenie kołyszące (mieszające) i ogrzewające. Po zmieszaniu reagentów (katalizator najlepiej jest wprowadzać w postaci zawiesiny w rozpuszczalniku) montuje się napełnione najwyżej do połowy naczynie reakcyjne i napełnia zasobnik wodorem. Usuwanie powietrza z wnętrza aparatury odbywa się przez kilkakrotne napełnianie reaktora gazem, aż do osiągnięcia ciśnienia $2–3 \cdot 10^3$ hPa. Po włączeniu mieszadła kontroluje się przebieg redukcji, obserwując spadek ciśnienia wodoru w miarę postępu procesu. Po zakończeniu redukcji odłącza się naczynie reakcyjne od zasobnika wodoru, wyrównuje ciśnienia i wyodrębnia produkt.

1.6. ADSORBENTY

1.6.1. Tlenek glinowy

Chromatograficzne gatunki tlenku glinowego produkowane są w trzech rodzajach: zasadowe, obojętne i kwaśne. Sposób ich przygotowania i zastosowanie podano w tab. 1.12. Tlenek glinowy do chromatografii kolumnowej nie zawiera dodatków i najczęściej jest to adsorbent o aktywności I wg Brockmanna. Tlenek glinowy do chromatografii cienkowarstwowej posiada zwykle czynnik wiążący — 5–15% gipsu lub inny związek, który nie powoduje twardnienia wodnej zawiesiny adsorbentu. Niektóre gatunki tlenku glinowego zawierają dodatek indykatora, wywołującego fluorescencję powierzchni adsorbentu po naświetleniu promieniowaniem ultrafioletowym o długości fali 254 lub (i) 366 nm.

Tabela 1.12

Rodzaje i zastosowania tlenku glinowego do chromatografii

Rodzaj Al_2O_3	Sposób przygotowania	Zastosowanie
Zasadowy pH† = 9–10	„naturalny"	chromatografia substancji zasadowych: amin, alkaloidów, zasadowych aminokwasów i barwników, amidów itp.
Obojętny pH = 6–7,5	przez zmieszanie tlenku glinowego zasadowego z kwaśnym lub przez ukształtowanie tzw. obojętności mikrostrukturalnej w toku produkcji (np. Al_2O_3 firmy Woelm)	chromatografia substancji obojętnych oraz słabych kwasów i zasad organicznych: węglowodorów, alkoholi, fenoli, estrów, eterów, alkaloidów, sterydów, witamin itp.
Kwaśny pH = 3,5–4,5	z zasadowego przez traktowanie rozcieńczonym kwasem i odmycie jego nadmiaru wodą	chromatografia substancji kwaśnych: kwasów karboksylowych, sulfonowych, kwaśnych aminokwasów i barwników itp.

† pH 10%-owej zawiesiny w wodzie.

Do preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej używa się adsorbentu bez czynnika wiążącego. Istnieje także szereg *modyfikowanych tlenków glinowych*, mających specjalne zastosowania: do chromatografii gazowej (o dużej jednorodności ziarna), do adsorpcji gazów (gruboziarniste), do suszenia i oczyszczania rozpuszczalników itd. Produkowane są również gotowe płytki do chromatografii cienkowarstwowej (analitycznej i preparatywnej) na podłożu szklanym, folii aluminiowej lub plastikowej w formacie 50 × 200 mm lub 200 × 200 mm. Zawierają one gips lub inny środek wiążący i zwykle indykator UV(254). Gotowe płytki wymagają przed użyciem aktywacji. W tabeli 1.13 podano niektóre właściwości handlowych tlenków glinowych.

Aktywność tlenku glinowego zależy od ilości zawartej w nim wody (% wag.). Im większa ilość wody, tym mniejsza aktywność tlenku i tym wyższe cyfrowe oznaczenie w pięciostopniowej *skali Brockmanna*: dla stopnia aktywności I zawartość wody wynosi 0%, II — 3%, III — 6%, IV — 10%, V — 15%.

Tabela 1.13

Właściwości handlowych odmian tlenku glinowego do chromatografii

Firma	Adsorbenty do chromatografii kolumnowej				Adsorbenty do chromatografii cienkowarstwowej				
	nazwa Al_2O_3	aktywność według Brockmanna	ziarnistość [mm]	uwagi	nazwa Al_2O_3	dodatki	ziarnistość [mm]	uwagi	sposób przygotowania zawiesiny i aktywacja
WOELM	bez oznaczeń	I	0,05–0,2	trzy wartości pH	DC	nie zawiera	poniżej 0,03	—	$Al_2O_3 : H_2O =$ $= 1 : 1$
	standaryzowany według Brockmanna	II–III	0,05–0,2	pH ok. 10					
	W 200	super I†	0,05–0,2	trzy wartości pH	GDC	10% gipsu	poniżej 0,03		30 min w tem. 130°C
	18	super I	0,018–0,030						
MERCK	bez oznaczeń	I	0,04–0,15	trzy wartości pH	G	9% gipsu	0,01–0,04	typ E††; obojętny	$Al_2O_3 : H_2O =$ $= 1 : 2$
					GF_{254}	gips i UV(254)	0,01–0,04	typ E; obojętny	
					H†††	nie gipsowy środek wiążący	0,01–0,04	typ E; zasadowy	
	standaryzowany	II–III	0,04–0,15	pH ok. 9,5	HF_{254}	UV(254)	0,01–0,04	typ E; zasadowy	
					typ T†††	—	0,01–0,04	trzy wartości pH	
					PF_{254}	—	0,01–0,04	typ E lub T; zasadowy, do preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej	
BDH	bez oznaczeń	II	—	γ-Al_2O_3	bez oznaczeń	nie zawiera	—	—	—
					bez oznaczeń	15% gipsu	—		

† Po dodaniu 1% wag. wody otrzymuje się preparat o aktywności I według Brockmanna.

†† Typ E w stosunku do T charakteryzuje się większą powierzchnią właściwą na skutek różnic w sposobie przygotowania.

††† H oznacza dodatek środka wiążącego, nie twardniejącego po wytworzeniu zawiesiny w wodzie.

Przygotowanie tlenku glinowego o aktywności I. Porcję adsorbentu ogrzewa się w parownicy w temp. 500°C w ciągu 3–5 h, ciągle mieszając. Po ostygnięciu poniżej temp. 100°C produkt przenosi się do eksykatora próżniowego.

Przygotowanie tlenku glinowego o określonej aktywności. Do suchej kolby stożkowej z korkiem szlifowym wsypuje się porcję tlenku glinowego o aktywności I w takiej ilości, aby można go było swobodnie mieszać. Następnie dodaje się obliczoną objętość wody destylowanej, w zależności od ilości adsorbentu i aktywności jaką ma osiągnąć. Po zamknięciu kolby wytrząsa się jej zawartość aż do momentu rozbicia na proszek tworzących się początkowo grudek (15–30 min); w trakcie tej operacji kolba silnie rozgrzewa się. Po odstawieniu produktu na 24 h adsorbent jest gotowy do użytku.

1.6.2. Dwutlenek krzemu

Obojętny dwutlenek krzemu (silikażel o pH ok. 7) służy do rozdzielania związków o charakterze kwaśnym, obojętnym i zasadowym. Substancje kwaśne można także rozdzielać chromatograficznie na hydratowanym silikażelu (kwas krzemowy $SiO_2 \cdot nH_2O$ o pH 3–5) lub na silikażelu przemytym np. kwasem octowym, którego nadmiar usuwa się wodą. Dzięki uniwersalnym właściwościom adsorbenty te znalazły zastosowanie we wszelkiego typu chromatografiach najróżnorodniejszych klas związków. Oprócz najczęściej stosowanych, w technice chromatografii kolumnowej i cienkowarstwowej (tab. 1.14) wykorzystuje się także *silikażele specjalnie preparowane*, np. do rozdzielania izomerów *cis–trans* (silikażele impregnowane dodatkiem 5–25% azotanu srebrowego), hydrofobizowane pochodnymi silanowymi, zawierające do kilkunastu procent innego adsorbentu (tlenku glinowego lub krzemianu magnezowego), gruboziarniste ze wskaźnikiem wilgotności do osuszania gazów i cieczy itp.

Modyfikację aktywności silikażelu przeprowadza się w sposób analogiczny do opisanego dla tlenku glinowego w **1.6.1**, z tym, że procentowa zawartość wody jest inna: dla stopnia aktywności II wynosi 10%, III — 12%, IV — 15%, V — 20% (tab. 1.14).

1.6.3. Inne adsorbenty nieorganiczne

Diatomity są adsorbentami naturalnymi, zawierającymi 55–95% dwutlenku krzemu. Sypka odmiana diatomitu zwana jest *ziemią okrzemkową* (niem. *kieselgur*, ang. *celite*). Różne jej typy (w zależności od barwy) oznaczane są symbolami: N — szary, I — różowy o pH 6–7 i II — biały o pH 8–10.

Krzemian magnezowy jest adsorbentem polarnym o pH 8,5–10. Znajduje zastosowanie do rozdzielania związków azotowych, alkaloidów, steroidów, terpenów, witamin, nukleotydów, hormonów itp. Najczęściej stosowanym adsorbentem handlowym jest Florisil. Modyfikację jego aktywności przeprowadza się w taki sam sposób jak dla tlenku glinowego. Aktywność II wg Brockmanna odpowiada 7%-owej zawartości wody, III — 15%-owej, IV — 25%-owej, V — 35%-owej.

Tlenki, wodorotlenki, węglany i *krzemiany wapniowe* bądź *magnezowe* są adsorbentami wykorzystywanymi głównie do rozdzielania wyższych kwasów tłuszczowych, pigmentów, porfiryn, karotenoidów, kwasów żółciowych itp.

Tabela 1.14

Właściwości handlowych odmian silikażelu do chromatografii

Firma	Adsorbenty do chromatografii kolumnowej				Adsorbenty do chromatografii cienkowarstwowej				
	nazwa SiO_2	aktywność według Brockmanna	ziarnistość [mm]	uwagi	nazwa SiO_2	dodatki	ziarnistość [mm]	uwagi	sposób przygotowania zawiesiny
WOELM	bez oznaczeń	I	0,1–0,25	do chromatografii adsorpcyjnej	DC	nie zawiera	poniżej 0,03	pH ok. 6	$SiO_2 : H_2O$ = 1 : 1,5
			0,05–0,20		FDC	UV 254	poniżej 0,03	—	
	bez oznaczeń	—	0,05–0,125	do chromatografii podziałowej	GDC	13% gipsu	poniżej 0,03	—	
			poniżej 0,08		GFDC	gips i i UV 254	poniżej 0,03	—	
MERCK	standardowy	II–III	0,2–0,5 0,05–0,2 poniżej 0,08	—	G	13% gipsu	0,01–0,04	—	$SiO_2 : H_2O$ = 1 : 2–2,3
					GF_{254}	gips i UV 254	0,01–0,04	—	
					H†	—	0,01–0,04		
					HR	—	0,01–0,04	bardzo czysty	
					HF_{254}	UV 254	0,01–0,04	—	
	oczyszczony	II–III	0,05–0,2	pozbawiony żelaza	$HF_{254+366}$	UV 254 i 366	0,01–0,04	—	
	silanowany	—	0,05–0,2	hydrofobizowany	HF_{254} sil.	silanowany UV 254	0,01–0,04	do techniki faz odwróconych	
					PF_{254}	UV 254	0,01–0,04	do techniki preparatywnej	—
					PF_{254} gips	30% gipsu UV 254	0,01–0,04		
					PF_{254} sil.	silanowany UV 254	0,01–0,04	do techniki faz odwróconych	
BDH	Silica Gel Silicic Acid	— —	0,13–0,25 —	— —	Silica Gel	13% gipsu	—	—	—

† Patrz tab. 1.13.

1.6.4. Polimery organiczne jako adsorbenty

Polimery organiczne jako adsorbenty odznaczają się wieloma cennymi właściwościami. Można je stosować do chromatografii szeregu klas związków ulegających niekorzystnym przemianom w obecności minimalnych nawet zanieczyszczeń, zawartych w adsorbentach nieorganicznych. Polimery organiczne odznaczają się również zwiększoną pojemnością adsorpcji.

Sproszkowane poliamidy (nylon „6", „66", „11") zawdzięczają swoje właściwości sorpcyjne ugrupowaniom amidowym i końcowym grupom aminowym w łańcuchach polimeru. Modyfikowanie poliamidów polega na działaniu rozcieńczonych kwasów lub zasad, albo na cetylowaniu (blokowaniu) grup aminowych. Adsorbent łatwo rozpuszcza się w stężonych kwasach mineralnych, natomiast odporny jest na działanie większości rozpuszczalników organicznych.

Sposób przygotowania adsorbentu do chromatografii polega na wytrąceniu go (np. wodą lub etanolem) z roztworu polimeru w stężonym kwasie solnym, neutralizacji lub wymyciu nadmiaru kwasu i monomeru, wysuszeniu i przesianiu.

Szereg eluotropowy dla poliamidów przedstawia się następująco: dimetyloformamid — formamid — rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego — aceton — metanol — etanol — woda (tab. 1.15).

Tabela 1.15

Poliamidy do chromatografii

Firma	Nazwa poliamidu	Typ	Ziarnistość [mm]	Zastosowanie
Woelm	—	„6"	0,1–0,3	do chromatografii kolumnowej
	DC	„6"	poniżej 0,04	do chromatografii cienkowarstwowej (bez środka wiążącego)
Merck	—	„11"	—	do chromatografii cienkowarstwowej (bez środka wiążącego)
Macherey–-Nagel	DC 66 AC	„66"	—	do chromatografii cienkowarstwowej (acetylowany)

Spośród innych polimerów jako adsorbenty stosowane są: *polifluoroetyleny* (Teflon, Kel-F), *polietylen*, *poliwęglany*, *polistyreny*, *poliakryloamidy*. Te ostatnie służą także jako nośniki enzymów. Enzymy, z natury wrażliwe na różne czynniki fizyczne, stają się wtedy bardziej odporne na denaturację, są nierozpuszczalne w wodzie, można je również regenerować.

1.6.5. Adsorbenty celulozowe

Adsorbenty celulozowe stosuje się w postaci sproszkowanej (do chromatografii kolumnowej, cienkowarstwowej i elektroforezy) i w postaci bibuł (do chromatografii bibułowej i elektroforezy). Używane są przede wszystkim do rozdzielania związków o właściwoś-

ciach hydrofilowych. Spotyka się też szereg *modyfikowanych preparatów celulozowych*, np. hydrofobizowanych w wyniku częściowej estryfikacji grup hydroksylowych polisacharydu, bądź hydrofobizowanych przez eteryfikację grup hydroksylowych związkami zawierającymi w cząsteczkach podstawniki zdolne do jonizacji (celulozy o charakterze wymieniaczy jonowych), bądź też impregnowanych silikonami (tab. 1.16). Modyfikowana celuloza firmy Macherey–Nagel — typ „2100", stosowana do chromatografii kolumnowej jest acetylowana (AC) w stopniu określanym w procentach (10, 20, 30, 40%) i podawanym przy nazwie produktu, np. MN 2100 AC-10. Adsorbenty typu „300" służą do chromatografii cienkowarstwowej (aktywacja 10 min w temp. 60°C), np. MN 300 AC-10 lub MN 300 G AC-10 (z gipsem). Celuloza MN 2100 WA — do chromatografii kolumnowej — impregnowana jest silikonem.

Nazwy handlowych produktów, sproszkowanych celuloz o charakterze wymieniaczy jonowych, firmy Macherey–Nagel podawane są podobnie, z tym, że symbol poszerzony jest o ogólnie przyjęte oznaczenie typu grupy jonogennej, która występuje w zmodyfikowanym adsorbencie. Na przykład MN 2100 P — adsorbent fosforylowany (grupa jonogenna —O—$PO_3^{\ominus}$) — do chromatografii kolumnowej, o całkowitej zdolności wymiennej

Tabela 1.16

Celulozy do chromatografii

Firma	Nazwa celulozy	Zastosowanie	Uwagi
Whatman	CF 1	do chromatografii kolumnowej	grubowłóknista
	CF 11	do chromatografii kolumnowej	cienkowłóknista
	CC 31	do chromatografii kolumnowej	mikroziarnista
	CC 41	do chromatografii cienkowarstwowej	mikroziarnista (pH ok. 7)
Merck	Avicel	do chromatografii kolumnowej	celulozy mikrokrystaliczne otrzymywane z bardzo czystego surowca w wyniku krótkotrwałej obróbki 2,5 m HCl; pH ≈ 7
	Avicel	do chromatografii cienkowarstwowej	
	Avicel F	do chromatografii cienkowarstwowej, UV 254	
Macherey–Nagel	100	do chromatografii kolumnowej	—
	2100		przemyta kwasem
	2200		przemyta kwasem
	2100 ff		przemyta kwasem i rozpuszczalnikami organicznymi
	2200 ff		przemyta kwasem i rozpuszczalnikami organicznymi
	300	celulozy włókniste do chromatografii cienkowarstwowej; aktywacja płytek — 10 min w temp. 105°C	—
	300 F 254		przemyta kwasem i rozpuszczalnikami organicznymi UV (254)
	300 G		zawiera gips
	300 GF 254		zawiera gips; UV (254)
	300 HR		adsorbent o wysokim stopniu czystości

Tabela 1.17

Bibuły do chromatografii

Firma	Nazwa bibuły	Uwagi
Whatman†	1 Chr.	uniwersalna
	2 Chr.	uniwersalna
	3 Chr.	—
	3 MM Chr.	do elektroforezy
	4 Chr.	do szybkiego rozdzielania prostych mieszanin
	17 Chr.	do prac preparatywnych i elektroforezy
	20 Chr.	o podwyższonych właściwościach rozdzielczych
	31 Et Chr.	do elektroforezy związków wysokocząsteczkowych
Filtrak	FN 1 (do 8)	standardowe
	FN 11 (do 18)	przemyte kwasem

† Oprócz bibuł standardowych produkowane są bibuły przemyte kwasem lub (i) rozpuszczalnikami organicznymi. Wymiary bibuł: 460×570 mm i 580×680 mm lub krążki o szerokości 2; 5; 7,5; 10 i 12,5 cm i długości 30 m.

0,7 mwal/g†; MN 300 G/DEAE — adsorbent z grupami dietyloaminoetylowymi $-O-(CH_2)_2-\overset{\oplus}{N}H(C_2H_5)_2$, z dodatkiem gipsu — do chromatografii cienkowarstwowej (tabl. 1.17).

Przykładowo podano oznaczenia niektórych grup jonogennych:

Wymieniacze kationitowe:

CM — grupy karboksymetylowe $-O-CH_2-COO^{\ominus}$

SE — grupy sulfoetylowe $-O-(CH_2)_2-SO_3^{\ominus}$

SM — grupy sulfometylowe $-O-CH_2-SO_3^{\ominus}$

Wymieniacze anionitowe:

ECTEOLA — mieszanina różnorzędowych amin

PAB — grupy *p*-aminobenzylowe

PEI — grupy polietylenoiminowe

QAE — czwartorzędowe grupy amoniowe

TEAE — grupy trietyloaminoetylowe

1.6.6. Adsorbenty do chromatografii żelowej

Chromatografia żelowa (inaczej filtracja żelowa) polega na wykorzystaniu różnic w szybkości przenikania związków o różnych masach cząsteczkowych przez usieciowany polimer będący w postaci żelu (tzw. *proces molekularno-sitowy*). Polimer o określonym stopniu usieciowania charakteryzuje się zakresem mas cząsteczkowych substancji, które mogą wnikać w pory żelu. Związki o masach cząsteczkowych poza tym zakresem nie ulegają rozdzieleniu; tzn. większe nie wnikają w pory żelu i opuszczają kolumnę w początkowych frakcjach eluatu, mniejsze co prawda wnikają, ale wędrują przez kolumnę tylko z nieco mniejszą szybkością niż poprzednie. Natomiast szybkość eluacji cząsteczek z zakresu

† Nie należącą do układu SI jednostkę mwal stosuje się nadal dla charakteryzowania zdolności wymiennej handlowych preparatów — stosowanych jako adsorbenty lub wymieniacze jonowe.

Tabela 1.18

Adsorbenty do chromatografii żelowej†

Nazwa adsorbentu	Zakres frakcjonowania peptydów białek wg masy cząsteczkowej [a. j. m.]	Ziarnistość [mm]	Czas pęcznienia [h]		Uwagi
			w temperaturze pokojowej	w temperaturze 100°C	
Sephadex†† G-10	poniżej 700	0,04–0,12	3	1	adsorbenty G-50 do G-200 o ziarnistości 0,01–0,04 mm służą do chromatografii cienkowarstwowej
G-15	poniżej 1 500	0,04–0,12	3	1	
G-25	1 000–5 000	0,02–0,08	3	1	węgierska firma Reanal produkuje adsorbenty G-10 do G-100 o analogicznych właściwościach; warunki pracy: pH = 2–10, temperatura — do 120°C
G-50	1 500–30 000	0,04–0,12	3	1	
G-75	3 000–80 000	0,04–0,12	24	2-3	
G-100	4 000—150 000	0,04–0,12	48	3-5	
G-150	5 000–300 000	0,04–0,12	72	3-5	
G-200	5 000–600 000	0,04–0,12	72	3-5	
LH-20	—	0,025–0,1	3	—	LH-20 stosuje się do filtracji żelowej w roztworach niewodnych
Sepharose†† 6B	10^5–$4 \cdot 10^6$	0,04–0,21	produkty w postaci stabilizowanych, wodnych zawiesin o stężeniach odpowiednio 6, 4 i 2%		warunki pracy: pH = 5–8, temp. od 0–5 do 25–40°C, zamrażanie denaturuje adsorbent
4B	10^5–$2 \cdot 10^7$	0,03–0,20			firmy angielskie i amerykańskie produkują adsorbenty o bardziej zróżnicowanych właściwościach
2B	10^5–$4 \cdot 10^7$	0,06–0,30			
Bio-Gel††† P-2	2 000–2 600	dla P-2–P-10	2–4		są to adsorbenty syntetyczne stosowane przy pH od 1–2 do 10–11; w porównaniu z adsorbentami naturalnymi wyróżniają się większą odpornością chemiczną i biochemiczną oraz ograniczonym stopniem pęcznienia w wodzie
P-4	500–4 000	pięć rodzajów;	(dla P-2–P-10)		
P-6; 10; 30; 60; 100;		dla pozostałych	10, 24 i 48		
150; 200; 300	—	— trzy rodzaje	(dla P-30–P-300)	2 (dla P-300)	
					adsorbenty o nazwie Akrilex P (firmy Reanal) posiadają zbliżone parametry

† Adsorbenty jonowymienne do filtracji żelowej wyrabiane są z Sephadexów G-25 i G-50 (symbole CM, SP, DEAE, QEAE: forma jonowa $Na^{\oplus}$ lub $Cl^{\ominus}$; znaczenie symboli podano w 1.6.5) lub z adsorbentów Bio-Gel P.

†† Firmy szwedzkiej.

††† Firmy amerykańskiej.

charakterystycznego mas cząsteczkowych zależy w pierwszym rzędzie od ich wielkości. Zależy też od ich budowy chemicznej. W ten sposób procesy te wykorzystuje się do oczyszczania (odsalania) preparatów biochemicznych, określania mas cząsteczkowych, zatężania i frakcjonowania związków wysokocząsteczkowych itp.

Do filtracji żelowej stosowane są zarówno *polimery naturalne* jak i *syntetyczne*. Oba typy polimerów mogą być chemicznie modyfikowane przez wprowadzanie ugrupowań, nadających im właściwości wymieniaczy jonowych (oznaczenia symboli podstawników podano w **1.6.5**). Polimery naturalne oparte są na polisacharydach: dekstranach (polisacharyd zbudowany z reszt glikozy, którego łańcuchy sieciowane są poprzez wiązania chemiczne) i agarozach (polisacharyd zbudowany z reszt galaktozy o łańcuchach sieciowanych wiązaniami wodorowymi). Adsorbenty wytwarzane syntetycznie są kopolimerami pochodnych akryloamidu. Ogólnie, żele posiadają silne właściwości hydrofilowe, są trwałe wobec rozcieńczonych kwasów i zasad oraz rozpuszczalników organicznych. W stanie wilgotnym należy je stabilizować przeciwbakteryjnie (np. azydkiem sodowym) (tab. 1.18).

1.6.7. Żywice jonitowe

Żywice jonitowe są syntetycznymi polimerami organicznymi, z podstawnikami zdolnymi do jonizacji, które odpowiedzialne są za stopień kwasowości lub zasadowości jonitu (tab. 1.19). Otrzymuje się je zwykle metodą kopolimeryzacji lub polikondensacji. Grupy funkcyjne mogą być zawarte już w monomerycznych półproduktach do syntezy żywicy albo wprowadzane są do gotowej żywicy. Czynnikiem trwale wiążącym łańcuchy polimeru jest najczęściej diwinylobenzen. Jego zawartość (oprócz innych czynników) decyduje o stopniu spęcznienia żywicy w roztworze (im większe usieciowanie, tym słabsze pęcznienie). Jonity charakteryzują się tzw. *całkowitą zdolnością wymienną*, która wyraża się w miliwalach na gram suchego adsorbentu [mwal/g]. Wielkość ta nie zależy od pH środowiska w przypadku żywic o właściwościach silnie kwasowych i silnie zasadowych, w przeciwieństwie do słabo kwasowych i słabo zasadowych.

Handlowe gatunki jonitów z reguły są w stanie wilgotnym i mają różną ziarnistość. Przygotowanie żywicy do pracy polega na przeprowadzeniu jej w odpowiednią formę jonową rozcieńczonym roztworem kwasu, zasady lub soli i odmyciu nadmiaru elektrolitu wodą destylowaną, kontrolując przebieg procesu wskaźnikami lub prostymi reakcjami chemicznymi. Żywice oprócz zastosowania w chromatografii jonowymiennej używane są jako katalizatory wielu reakcji organicznych, w syntezie peptydów w fazie stałej i jako adsorbenty w automatycznych analizatorach aminokwasów. Po zakończeniu procesu wymiany jonowej poddaje się żywicę regeneracji (tab. 1.20).

Produkuje się również szereg *żywic specjalnych*, takich jak żywice mieszane (z równoważnymi ilościami kationitu i anionitu), żywice amfoteryczne do odsalania preparatów biochemicznych, jonity ciekłe (rozpuszczalne w niektórych rozpuszczalnikach organicznych). W pewnych przypadkach bardzo użyteczne są żywice makroporowate, posiadające pory o rozmiarach nadmolekularnych. Silnie rozdrobnionymi żywicami impregnuje się bibuły (do 10% jonitu) i nieaktywne nośniki, z których uzyskuje się tzw. *membrany jonitowe*, przepuszczające selektywnie tylko jony o określonym ładunku (np. w procesie elektroforezy).

Tabela 1.19

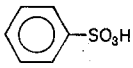
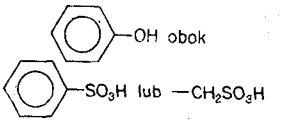
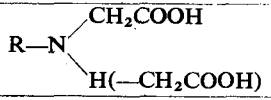
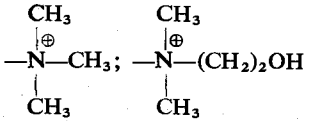
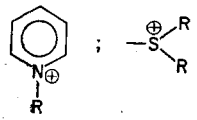
	L.p.	Typ polimeru	Aktywne podstawniki	pK	pH robocze	Uwagi
Kationity	1	polistyren zawierający 1–16% diwinylobenzenu		1–2	0–4	jonity najczęściej stosowane, odporne na stężone kwasy i zasady, nierozpuszczalne w większości rozpuszczalników organicznych, forma jonowa H lub Na (Ca); całkowita zdolność wymienna 4–5 mwal/g; podczas zmiany formy jonowej jonitu następują kilkuprocentowe wahania objętości w kolumnie; większe zmiany objętości obserwuje się w zależności od zawartości diwinylobenzenu; wilgotność — zwykle około 50%, maksymalna temperatura pracy 100–120 (150) °C
	2	fenolowo-formaldehydowy		9–10 (fenol) 1–2 (kwas)	0–10	obecność grup fenolowych ogranicza zastosowania jonitu w środowisku silnie zasadowym lub utleniającym
	3	polistyren	reszty kwasów fosforowych	3,5–9	4–14	—
		poliakrylowy	reszty karboksylowe	4–6	6–14	
	4	fenolowo-formaldehydowy	reszty karboksylowe i fenolowe	4–6 9–10	6–9	
	5	polistyren		—	—	żywice kompleksotwórcze (chelatowe)
Aniony	6	polistyren zawierający 1–10%; 16% diwinylobenzenu	 (a) (b)	1–2	0–14	jonity najczęściej stosowane, o trwałości chemicznej jak 1; forma jonowa Cl (OH), niekiedy $HCOO^{\ominus}$, $CH_3COO^{\ominus}$, $HCO_3^{\ominus}$; całkowita zdolność wymienna 2–4 mwal/g; zmiany objętości jonitu przy zmianie formy jonowej — do 20%; wilgotność zwykle około 50%; maksymalna temperatura pracy zależy od formy jonowej: 100–150°C (Cl); 40–60°C (OH)
	7	polistyren		—	1–7	nietrwałe w środowisku zasadowym (grupy oniowe ulegają wtedy degradacji)
	8	polistyrenowy (poliwinylowy, poliamidowy)	zwykle mieszane $-NH_2$, $=NH$, $\equiv N$, $-\overset{\oplus}{N}R_3$	3–11	0–8	—

Tabela 1.20

Handlowe odmiany jonitów

	Oznaczenie według tab. 1.19	Firma	Nazwa	Forma jonowa	Wilgotność około [%]	Uwagi
Kationity	1	Dow Chemical Co.	Dowex 50W × 1 × 2 × 4 × 5 × 8 × 10 × 12 × 16	H lub Na	90 80 70 60 55 50 45 40	liczby na końcu nazwy oznaczają procentową zawartość diwinylobenzenu; temperatura pracy — do 150°C; produkowane są w 5 rodzajach ziarnistości; analogiczne żywice innych firm: Nalcite HCR-W, Amberlite IR-120, Zeokarb-225, Zerolit-225, Wofatit KPS
	2	The Permutit Co.	Zeokarb-215	Na	żywica sucha	całkowita zdolność wymienna 2,6 mwal/g; temperatura pracy — 95°C (Na), 40°C(H); podobny typ: Wofatit P, Zerolit-215
	4	Rohm and Haas	Amberlite IRC-50	H	45	zawiera 5% diwinylobenzenu; całkowita zdolność wymienna 10 mwal/g; temperatura pracy — do 150°C; podobny typ: Zeokarb-226, Wofatit CP
		The Permutit Co.	Zeokarb-216	H	żywica sucha	całkowita zdolność wymienna 5,3 mwal/g; temperatura pracy — do 30°C; podobny typ: Zerolit ZK 216, Wofatit CN
Anionity	6(a)	Dow Chemical Co.	Dowex-1 × 1 × 2 × 4 × 8 × 10 × 16	Cl	85 75 60 40 35 —	liczby na końcu nazwy oznaczają procentową zawartość diwinylobenzenu; temperatura pracy — do 150°C (Cl), 50°C(OH); produkowane są w 5 rodzajach ziarnistości; analogiczne żywice innych firm: Amberlite IRA-400, De-Acidite FF, Zerolit DA, Wofatit SBW
	6(b)		Dowex-2 × 1 × 2 × 4 × 8 × 10	Cl	— — 60 40 30	analogiczny typ: Amberlite IRA-410
	8	Rohm and Haas	Amberlite IR-45	OH	45	temperatura pracy — do 120°C(Cl), 100°C (OH); całkowita zdolność wymienna 5 mwal/g; analogiczny typ: De-Acidite G
			Amberlite JR-4B	OH	45	temperatura pracy — do 40°C(OH); całkowita zdolność wymienna 10 mwal/g

1.7. WŁAŚCIWOŚCI I PRZYGOTOWANIE NIEKTÓRYCH ODCZYNNIKÓW NIEORGANICZNYCH

1.7.1. Lit, sód i potas

Litowce są pierwiastkami bardzo reaktywnymi o niskich temperaturach topnienia: lit — 180°C, sód — 97°C, potas — 62°C. W obecności tlenu i pary wodnej powierzchnia tych metali szybko pokrywa się warstewką tlenku i wodorotlenku. Istnieje niebezpieczeństwo samozapalenia się w powietrzu lub wybuchu w zetknięciu z wodą. Dlatego przechowuje się je pod naftą, parafiną lub, przez krótki okres, pod warstwą obojętnego rozpuszczalnika. Praca z tymi metalami często wymaga atmosfery gazu obojętnego.

Uwaga! Wszelkie operacje z litowcami należy prowadzić w okularach ochronnych, w miejscu suchym, wyłożonym dużym arkuszem bibuły. Do przenoszenia tych metali należy używać pincety. Do gaszenia palącego się metalu stosuje się wyłącznie suchy piasek. Nie wolno stosować żadnych gaśnic. Jeśli pożar powstanie w naczyniu (np. podczas likwidacji resztek metalu), można odciąć dopływ powietrza przykrywając naczynie płytką azbestową.

Lit w dużych cylindrycznych kawałkach pakowany jest fabrycznie w hermetycznych puszkach, w atmosferze azotu. Kawałek litu rozkuwa się młotkiem na cienkie blaszki i przechowuje się je pod warstwą parafiny. Przed użyciem metal przemywa się bezwodnym eterem, ligroiną lub benzenem, po czym waży się go możliwie szybko, np. na szkiełku zegarkowym, i przenosi do aparatury wypełnionej azotem. Pozostałości litu niszczy się, wprowadzając go małymi porcjami do dużej ilości etanolu (w parownicy, pod wyciągiem, z dala od ognia), czekając aż każda porcja ulegnie rozpuszczeniu. Mieszanie przyspiesza rozkład, wskutek oczyszczania powierzchni metalu z trudno rozpuszczalnego etanolanu litowego.

Sód i potas są metalami miękkimi (można kroić je nożem). Przechowywane przez dłuższy czas, nawet w środowisku obojętnym utleniają się. Powierzchnię potasu oczyszcza się pod bezwodnym ksylenem lub toluenem. Natomiast sód po osuszeniu bibułą można okroić, trzymając go przez bibułę i posługując się pincetą. Ważenie obu metali musi odbywać się w naczyniu z odpowiednią ilością nafty lub ksylenu. Pozostałości likwiduje się w sposób opisany przy licie; sód — w etanolu lub bezpieczniej tak jak potas — w alkoholu *tert*-butylowym (patrz także **8.2.1** i **8.2.2**).

1.7.2. Piasek sodowy (potasowy)

Rozdrobniony sód lub potas, zwany *piaskiem sodowym* (*potasowym*) otrzymuje się w kolbie odpornej na zmiany temperatury przez stopienie (ogrzewanie elektryczne) metalu pod warstwą suchego ksylenu i energiczne, krótkie wytrząsanie zawartości kolby zamkniętej zwykłym korkiem. Po wystygnięciu ksylen ostrożnie zlewa się do niewielkiej ilości odpowiedniego alkoholu, a pozostałość przemywa takim rozpuszczalnikiem, jaki będzie używany potem do reakcji.

Większe ilości rozdrobnionych metali otrzymuje się w aparaturze zabezpieczonej

przed dostępem wilgoci, ze sprawnym, szybkoobrotowym mieszadłem i chłodnicą zwrotną. Po stopieniu metalu pod warstwą suchego ksylenu włącza się mieszadło, a po osiągnięciu odpowiedniego stopnia rozdrobnienia wyłącza się ogrzewanie. Mieszanie powinno trwać aż do momentu stwardnienia metalu. Po oziębieniu ksylen dekantuje się, a osad przemywa w sposób opisany poprzednio.

1.7.3. Amidek sodowy

$$2Na + 2NH_3 \xrightarrow{Fe^{3\oplus}} 2NaNH_2 + H_2$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną z czynnikiem chłodzącym (suchy lód–aceton) i zabezpieczeniem przed wilgocią, umieszcza się porcję suchego, ciekłego amoniaku (najmniej 200 cm^3 na 1 mol sodu). Pobieranie i oczyszczanie amoniaku opisano w **1.4.3.** Podczas intensywnego mieszania wprowadza się do kolby niewielką ilość sproszkowanego hydratu azotanu żelazowego (10 mg na 1 g sodu). Po kilku minutach dodaje się porcję czystego sodu, w ilości około 3% całości metalu. Mieszanina zabarwia się na ciemnogranatowo. Po samorzutnym odbarwieniu roztworu powstaje zawiesina rozdrobnionego żelaza, wydzielonego w wyniku redukcji azotanu żelazowego sodem i będącego katalizatorem reakcji powstawania amidku. Następnie dodaje się porcjami sód w ten sposób, aby pary wrzącego amoniaku ulegały całkowicie wykropleniu. Koniec reakcji poznaje się po zaniku granatowego zabarwienia. Utrudniające obserwację oszronienie kolby można usunąć alkoholem lub acetonem. Rozpuszczalność amidku sodowego we wrzącym amoniaku wynosi około 1 mol/dm^3.

Otrzymywanie większych ilości odczynnika, z uwagi na ograniczone możliwości efektywnego wykraplania par amoniaku, można wykonać w aparaturze bez chłodnicy zwrotnej; pary amoniaku izolują mieszaninę od wpływu atmosfery, a ubytek amoniaku uzupełnia się w trakcie trwania reakcji.

Niektóre reakcje organiczne wymagają stosowania świeżo przyrządzonego reagenta w rozpuszczalniku innym niż ciekły amoniak. W takim przypadku po otrzymaniu zawiesiny amidku pozostawia się kolbę, zabezpieczoną rurką ze środkiem suszącym, na dłuższy czas w celu odparowania większości amoniaku. Resztki amoniaku usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozcieńcza odpowiednim rozpuszczalnikiem.

Niewłaściwie przechowywany handlowy amidek sodowy ulega szybko niekorzystnym zmianom, które mogą być przyczyną wybuchu. Z wodą lub parą wodną gwałtownie reaguje. Zatem wskazane jest przechowywanie amidku zwilżonego benzenem. Pozostałości odczynnika rozkłada się porcjami sproszkowanego chlorku amonowego.

1.7.4. Amalgamat sodowy

Uwaga! Otrzymywanie amalgamatu należy prowadzić pod wyciągiem, w atmosferze azotu.

Do przepłukanej suchym azotem kolby trójszyjnej o poj. 250 cm^3 wprowadza się 6,9 g (0,3 mola) czystego, pokrojonego sodu. W środkowym szlifie kolby montuje się

wkraplacz, zawierający 340 g rtęci. Pod kolbą umieszcza się szeroką parownicę porcelanową. Ciągle przepuszczając azot dodaje się z wkraplacza około 10 cm^3 rtęci. Zapoczątkowanie reakcji następuje po ostrożnym ogrzaniu kolby małym płomieniem palnika. Ciepło reakcji wystarcza do utrzymania stopu w stanie ciekłym podczas wkraplania pozostałej porcji rtęci. Po zakończeniu wkraplania gorącą jeszcze mieszaninę wylewa się na żelazną płytę, przenosi do moździerza i rozciera na proszek. Otrzymany w ten sposób około 2%-owy amalgamat przechowuje się w hermetycznym naczyniu. Przed użyciem należy określić zawartość sodu przez miareczkowanie, np. 10 g stopu w 10 cm^3 etanolu miareczkuje się roztworem kwasu solnego o stężeniu 0,1 mol/dm^3 lub siarkowego — 0,5 mol/dm^3 wobec fenoloftaleiny. Stop ten jest ciekły w temperaturze pokojowej, jeśli zawartość sodu nie przekracza 1% lub wynosi około 40%.

1.7.5. Glinowodorek litowy

Glinowodorek litowy jest związkiem szeroko stosowanym w reakcjach redukcji prowadzonych w rozpuszczalnikach aprotonowych.

Uwaga! Odczynnik (szary proszek) jest nadzwyczaj wrażliwy na wpływ pary wodnej. Reaguje z tlenem i dwutlenkiem węgla z powietrza wydzielając wodór. Przedłużanie kontaktu z powietrzem zwiększa prawdopodobieństwo samozapłonu reagenta. Ważenie glinowodorku należy wykonać możliwie szybko, po czym umieścić go w naczyniu reakcyjnym. Pył glinowodorku działa silnie drażniąco na błony śluzowe. Pozostałości odczynnika najlepiej przechowywać w przepłukanym azotem naczyniu z zaparafinowanym zamknięciem. Niebezpieczeństwo samozapłonu występuje również w momencie, gdy zbrylony odczynnik poddaje się rozdrabnianiu. Większe ilości odczynnika rozdrabnia się umieszczając go w atmosferze azotu. Palący się wodorek wolno gasić wyłącznie suchym piaskiem. Nie wolno stosować żadnego typu gaśnic.

Sposób wykonania redukcji polega na wkraplaniu eterowego roztworu redukowanego związku do zawiesiny glinowodorku w tym samym rozpuszczalniku. Zwykle szybkość wkraplania reguluje się tak, aby ciepło reakcji powodowało stan łagodnego wrzenia mieszaniny.

Często po zakończeniu reakcji zachodzi konieczność rozłożenia nadmiaru reduktora, na przykład przez bardzo powolne wkraplanie wody z jednoczesnym intensywnym mieszaniem (w układzie napędowym mieszadła powinien być stosowany nieiskrzący silnik). Reakcja rozkładu przebiega zgodnie z równaniem:

$$LiAlH_4 + 4H_2O \rightarrow LiOH + Al(OH)_3 + 4H_2$$

Wywiązujący się wodór należy odprowadzać wprost do wyciągu.

Inny sposób usuwania nadmiaru glinowodorku litowego polega na wkraplaniu octanu etylu (w tej reakcji nie wydziela się wodór):

$$LiAlH_4 + CH_3COOC_2H_5 \rightarrow C_2H_5OLi + Al(C_2H_5O)_3 + 4C_2H_5OH$$

Z otrzymanej mieszaniny wytrąca się wodorotlenki przez dodanie odpowiedniej ilości wody (aby uzyskać dający się łatwo oddzielić osad wodorotlenków, wkrapla się do mieszaniny poreakcyjnej najpierw n cm^3 wody (na n gramów glinowodorku litowego), na-

stępnie n cm^3 15%-owego roztworu wodorotlenku sodowego i na koniec $3n$ cm^3 wody. W wyniku takich operacji uzyskuje się zgranulowany osad soli nieorganicznych, znad którego łatwo jest zdekantować roztwór. Inny sposób wyodrębnienia produktu polega na rozpuszczeniu osadu wodorotlenków przez zakwaszenie mieszaniny.

1.7.6. Borowodorek sodowy

Borowodorek sodowy stosuje się zwykle w reakcjach redukcji prowadzonych w rozpuszczalnikach protonowych, takich jak woda i alkohole. Uboczny proces wywiązywania wodoru jest najbardziej ograniczony w przypadku użycia etanolu i izopropanolu lub wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Rozpuszczalność borowodorku sodowego w etanolu w temp. 20°C wynosi 4,0 g na 100 g rozpuszczalnika. Odczynnik handlowy występuje w postaci sproszkowanej lub w formie granulek o zawartości 99% czystego reduktora (odczynnik o mniejszej czystości można przekrystalizować z diglimu). Borowodorek sodowy jest bezpieczniejszy w użyciu niż glinowodorek litowy.

1.7.7. Wodorek sodowy

Odczynnik handlowy ma postać półstałej zawiesiny w oleju, o zawartości 55–60% wag. związku. Zawiesina łatwo miesza się z węglowodorami i eterami. Natomiast czysty wodorek sodowy nie rozpuszcza się w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych. Duży stopień rozdrobnienia wodorku sodowego bardzo uwrażliwia go na działanie pary wodnej. Z wodą reaguje burzliwie. Pozostałości odczynnika rozkłada się ostrożnie etanolem. Po odważeniu potrzebnej ilości reagenta pozostałość należy zabezpieczyć przez zaparafinowanie opakowania.

Bibliografia

1. Brown H. C., Sivasankaran K., Brown C. A., *J. Org. Chem.*, 28, 214 (1963).
2. Przegląd metod otrzymywania diazometanu: Fieser L. F., Fieser M., „Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, J. Wiley and Sons, Inc., New York–London–Sydney 1968, str. 191; patrz także Vol. 2, 1969, str. 102.
3. Gordon A. J., Ford R. A., „The Chemist's Companion", Wiley-Interscience Publication, New York–London–Sydney–Toronto 1972, str. 429.
4. Augustine R. L., „Catalytic Hydrogenation", Marcel Dekker, New York 1965.
5. Łurie A. A., „Sorbenty i chromatograficzeskie nositeli", „Chimia", Moskwa 1972.

Rozdział 2

ANALIZA I IDENTYFIKACJA ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

2.1. Chromatograficzne metody rozdzielania i analizy 55 2.1.1. Chromatografia rozdzielcza 56. 2.1.2. Chromatografia adsorpcyjna 56. 2.1.3. Chromatografia jonowymienna 58. 2.1.4. Elektrochromatografia 58. 2.1.5. Chromatografia cienkowarstwowa (TLC) 59. 2.1.6. Chromatografia bibułowa 62. 2.1.7. Chromatografia gazowa 62
2.2. Metody spektroskopowe badania związków organicznych 66 2.2.1. Aparatura stosowana w spektroskopii 71
2.3. Spektroskopia absorpcyjna w podczerwieni i spektroskopia ramanowska 76 2.3.1. Podstawy teoretyczne spektroskopii w podczerwieni 76. 2.3.2. Zastosowanie spektroskopii w podczerwieni do analizy związków organicznych 79. 2.3.3. Zastosowanie widm ramanowskich do analizy związków organicznych 91
2.4. Spektroskopia w nadfiolecie i w świetle widzialnym 95 2.4.1. Absorpcja związków alifatycznych 97. 2.4.2. Absorpcja związków aromatycznych 109. 2.4.3. Kompleksy elektronowo-donorowo-akceptorowe — EDA 113. 2.4.4. Praktyczne wykorzystanie widm elektronowych 114
2.5. Magnetyczny rezonans jądrowy i paramagnetyczny rezonans elektronowy 120 2.5.1. Magnetyczny rezonans jądrowy — podstawy teoretyczne 120. 2.5.2. Interpretacja widm PMR 130. 2.5.3. Technika eksperymentalna 138. 2.5.4. Metody dodatkowe, ułatwiające interpretację widm PMR 139. 2.5.5. Zastosowanie substancji paramagnetycznych do analizy widm PMR 144. 2.5.6. Rezonans węglowy ^{13}C 147. 2.5.7. Paramagnetyczny rezonans elektronowy 153
2.6. Spektroskopia masowa 155
2.7. Analiza rentgenostrukturalna 164
2.8. Metody chiraloptyczne 166 2.8.1. Optyczna czynność związków organicznych 166. 2.8.2. Polarymetria 166. 2.8.3. Dyspersja skręcalności optycznej — ORD 168. 2.8.4. Dichroizm kołowy — CD 170. 2.8.5. Parametry krzywych ORD i CD i ich powiązanie 171. 2.8.6. Reguła oktantów 171
2.9. Analiza jakościowa związków organicznych 173 2.9.1. Próby wstępne 173. 2.9.2. Badanie rozpuszczalności 174. 2.9.3. Reakcje grupowe i pochodne krystaliczne 176. 2.9.4. Analiza mieszanin 197
2.10. Postępowanie przy ustalaniu lub potwierdzaniu struktury związku organicznego 199
Bibliografia 213 **Literatura uzupełniająca** 213

Od momentu wyodrębnienia chemii organicznej w osobną gałąź wiedzy obserwuje się lawinowy wzrost liczby nowo poznanych związków organicznych. Pracownie syntezy oraz materiały biologiczne stanowią główne źródła dostarczające nowych indywiduów chemicznych. Z substancji roślinnych, organizmów zwierzęcych i ludzkich wyodrębnia się związki niekiedy o tak skomplikowanej budowie, że odtworzenie ich w laboratoriach na obecnym etapie wiedzy nie zawsze jest możliwe.

Tak szybki wzrost ilościowy nie mógłby zostać osiągnięty, gdyby rozwojowi metod syntezy i wyodrębniania nie towarzyszył równoległy, ciągły postęp w doskonaleniu metod analitycznych, stosowanych zarówno do ustalania budowy związku jak i do określania stopnia jego czystości.

Do wyodrębniania związków z mieszanin, oczyszczania i identyfikacji stosuje się chromatografię, przy czym wybór metody chromatograficznej zależy od ilości mieszaniny, rodzaju związków w niej zawartych oraz od stopnia skomplikowania podziału.

W rozdziale omówiono metody rozdziału oraz instrumentalne i chemiczne metody identyfikacji, które stosowane równolegle prowadzą do definitywnego ustalenia struktury cząsteczki. Przy omawianiu metod instrumentalnych, główny nacisk położono na metody analityczne wykorzystujące absorpcję promieniowania elektromagnetycznego o szerokim zakresie energii — *metody spektroskopowe*. Zastosowanie spektroskopii molekularnej w analizie organicznej stało się obecnie powszechne ze względu na seryjną produkcję względnie tanich, prostych w obsłudze aparatów, umożliwiających szybkie uzyskanie szeregu istotnych informacji.

Poza zdolnością do absorbowania promieniowania elektromagnetycznego wykorzystuje się do celów analitycznych takie zjawiska optyczne, jak specyficzną dla niektórych substancji zdolność do skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego — *metody polarometryczne* oraz dyfrakcję promieni Roentgena — *analiza rentgenostrukturalna*.

We wspomnianych metodach wymienionym zjawiskom nie towarzyszy rozpad cząsteczki. Jedyną metodą destrukcyjną, w której po analizie badana substancja nie ulega odzyskaniu, jest *spektrometria masowa*.

Zastosowanie metod instrumentalnych pozwala nie tylko na ustalenie szkieletu strukturalnego badanego związku, lecz prowadzi także do poznania absolutnie jednoznacznego sposobu rozmieszczenia poszczególnych elementów cząsteczki w przestrzeni. Szczególnie cenne są tu *metody chiraloptyczne*, prowadzące do ustalenia absolutnej konfiguracji cząsteczek. Dzięki temu możliwy staje się do odtworzenia trójwymiarowy model cząsteczki związku chemicznego, stanowiący wierne odbicie rzeczywistości.

2.1. CHROMATOGRAFICZNE METODY ROZDZIELANIA I ANALIZY

W metodach rozdzielania mieszanin wykorzystujących różnice w podziale substancji między dwie fazy, zwanych ogólnie *metodami chromatograficznymi*, jedna z faz — nieruchoma (ciało stałe lub ciecz osadzona na obojętnym nośniku) — znajduje się w ciągłym kontakcie z fazą ruchomą (ciecz lub gaz). Zależnie od rodzaju zjawisk odpowiedzialnych za podział można wyróżnić następujące metody: *chromatografię rozdzielczą*, której istota polega na wykorzystaniu różnic we współczynnikach podziału, *chromatografię adsorpcyjną*, uwarunkowaną adsorpcją, *chromatografię jonowymienną* oraz *elektrochromatografię*, w której migracja jest związana z przepływem prądu elektrycznego. Podstawową cechą procesu chromatograficznego jest wielokrotne ustalanie się równowagi międzyfazowej.

Technika pozwalająca na pracę w skali preparatywnej polega na wykorzystaniu *kolumny chromatograficznej*, którą tworzy odpowiednich wymiarów pionowy słup adsorbentu lub nośnika. Dla potrzeb analizy rozwinęły się natomiast mikrometody: rozdzielanie w cienkiej warstwie sorbentu (*chromatografia cienkowarstwowa*) lub na bibule (*chromatografia bibułowa*) oraz adsorpcyjna i podziałowa *chromatografia gazowa*.

2.1.1. Chromatografia rozdzielcza

Podobnie jak w ekstrakcji, konsekwencje wynikające z *prawa podziału Nernsta* pozwalają przewidywać, że w chromatografii rozdzielczej obowiązują te same reguły, które wpływają na jakość ekstrakcji przeciwprądowej: liniowość izotermy podziału, stałość składu faz, temperatura itd. Wyższość chromatografii wynika z prostoty konstrukcji kolumny w porównaniu z drogą i skomplikowaną aparaturą do ekstrakcji. Obydwie metody uzupełniają się, ponieważ chromatografia daje dobre wyniki wtedy, gdy współczynniki podziału K znacznie różnią się od jedności, a ekstrakcja przeciwprądowa jest wydajna przy $K \sim 1$.

W chromatografii rozdzielczej *fazę nieruchomą* stanowi woda lub roztwór buforowy, osadzone na obojętnym nośniku, a *fazę ruchomą* — nie mieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny. Modyfikacją metody jest chromatografia rozdzielcza z odwróconymi fazami. W tym przypadku fazą nieruchomą jest ciecz organiczna osadzona na nośniku spreparowanym w ten sposób, aby stał się on niezwilżalny wodą, natomiast fazę ruchomą stanowi woda lub roztwory buforowe o różnym pH. Przed użyciem obydwie fazy powinny być wzajemnie sobą nasycone.

W utworzonym układzie podziałowym równowaga jest teoretycznie osiągana na każdym ziarnie nośnika, spełniającym rolę jednostki ekstrakcyjnej. W praktyce, szereg czynników zakłócających (adsorpcja, wymiana jonowa, geometria kolumny itd.) powoduje, że kolumna posiada skończoną tylko ilość „przeniesień" (rzędu tysięcy jednostek). Do podstawowych cech nośników używanych w tej metodzie należą: obojętność chemiczna, minimalna adsorpcja, brak właściwości jonowymiennych, dobra zwilżalność przez fazę nieruchomą. Ważnym kryterium jest wielkość ziarna. Jako materiały nośnikowe najczęściej stosuje się: żel krzemionkowy, celulozę, skrobię, polimery silikonowe (patrz także rozdz. 1).

Chromatografia z normalnym układem faz daje dobre wyniki podczas rozdzielania związków polarnych, dobrze rozpuszczalnych w wodzie lub buforach (cukry, aminokwasy, peptydy, alkaloidy). Natomiast chromatografia odwrócona umożliwia rozdzielanie związków mniej polarnych. Jednak w tych przypadkach, nierzadko z lepszym skutkiem, może być stosowana chromatografia adsorpcyjna.

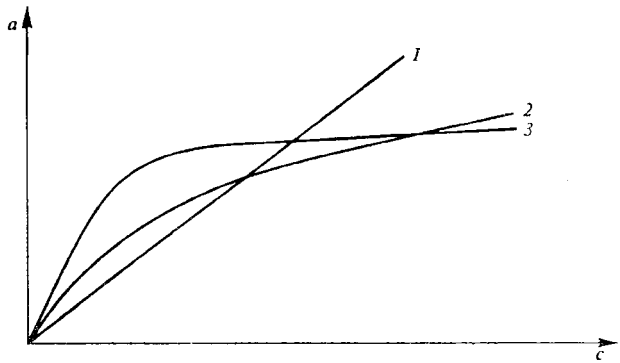
2.1.2. Chromatografia adsorpcyjna

Adsorpcja cząsteczek fazy znajdującej się w kontakcie z ciałem stałym — adsorbentem — może być wywołana siłami fizycznymi (*adsorpcja fizyczna*) lub oddziaływaniami chemicznymi (*chemisorpcja*), a najczęściej obydwoma zjawiskami jednocześnie. W układzie faz: ciało stałe–roztwór stan równowagi opisuje *izoterma adsorpcji*. Jest to wykres zależności między ilością substancji zaadsorbowanej z roztworu (a) a jej stężeniem w roztworze (c), odniesionych do jednostki masy adsorbentu.

Adsorpcję opisuje *równanie Langmuira*:

$$a = \frac{k_1 \cdot c}{1 + k_2 \cdot c} \tag{2.1}$$

Dla roztworów rozcieńczonych słuszne są zależności: $a = k \cdot c$ lub $a = k \cdot c^{1/n}$. Stałe k i n zależą od rodzaju adsorbentu, rozpuszczalnika i substancji zaadsorbowanej. Różne typy izoterm-adsorpcji ilustruje rys. 2.1.



Rys. 2.1. Typy izoterm absorpcji: *1* — izoterma liniowa, *2* — izoterma Freundlicha, *3* — izoterma Langmuira

Adsorbenty muszą mieć odpowiednie właściwości mechaniczne. Powierzchnia adsorpcji powinna być jak największa, co zapewniane jest przez dużą porowatość ziaren. Wielkość ziaren natomiast decyduje o szybkości ustalania się równowagi adsorpcji. Szczególnie istotną cechą adsorbentu jest selektywna zdolność adsorbowania różnych związków. Duży wpływ na aktywność i selektywność wywiera sposób przygotowania adsorbentu przed użyciem. Dotyczy to standaryzacji warunków przygotowania handlowych adsorbentów (patrz rozdz. 1) i modyfikacji ich aktywności przez zmianę zawartości wody, znacznie wpływającej na właściwości adsorbentów polarnych. Ogólnie, stosowane adsorbenty dzieli się na dwie grupy: polarne i niepolarne. Aktywność *adsorbentów polarnych* zależy od ilości wody i polarnych rozpuszczalników organicznych. Są to przede wszystkim tlenek glinowy o różnym stopniu aktywności i żel krzemionkowy. Poza tym są używane tlenki, siarczany i fosforany metali ziem alkalicznych. Cechą *adsorbentów niepolarnych* (węgiel aktywny, celuloza, skrobia) jest ich niezwilżalność wodą i silne wiązanie rozpuszczalników węglowodorowych. Inny sposób podziału adsorbentów uwzględnia ich aktywność. Do najaktywniejszych należą węgiel aktywny i tlenek glinowy, najsłabszymi są skrobia i celuloza. Na adsorbentach polarnych dobrze adsorbują się związki polarne. Na trwałość adsorpcji mają wpływ takie cechy związków, jak ilość i charakter grup funkcyjnych, obecność wiązań wielokrotnych i układu aromatycznego. Adsorpcja na adsorbentach niepolarnych zależy natomiast od wielkości cząsteczki i od długości łańcucha węglowego. Można sformułować ogólną regułę, że składnik mieszaniny adsorbowany jest tym silniej, im mniej jego polarność różni się od polarności adsorbentu. Wprowadzenie do kolumny z polarnym adsorbentem rozpuszczalnika bardziej polarnego od składników rozdzielanej mieszaniny powoduje wymywanie ich z powierzchni adsorbentu. Kolejność wymywania jest zależna od względnej trwałości adsorpcji poszczególnych związków. Odpowiedni dobór rozpuszczalników pozwala na rozdzielanie skomplikowanych mieszanin.

Stosowane w chromatografii rozpuszczalniki są uszeregowane zgodnie ze wzrostem zdolności wymywania zaadsorbowanych związków polarnych:

1. heksan
2. tetrachlorek węgla
3. benzen
4. eter dietylowy
5. aceton
6. chloroform
7. octan etylu
8. etanol
9. metanol
10. woda

W praktyce laboratoryjnej często stosuje się *szeregi eluotropowe skrócone*, np. heksan–benzen–chloroform–metanol. W przypadku stosowania adsorbentu niepolarnego, wyżej podany szereg eluotropowy należy stosować w odwrotnej kolejności, rozpoczynając wymywanie rozpuszczalnikiem najbardziej polarnym.

2.1.3. Chromatografia jonowymienna

Wymieniaczami jonowymi nazywane są takie materiały, jak naturalne glinokrzemiany (zeolity) i syntetyczne żele (np. dekstrany) zawierające grupy zdolne do jonizacji, a tym samym do reakcji ze związkami jonowymi. *Kationity* zawierające ujemne grupy funkcyjne wiążą kationy, natomiast *anionity*, ze swoimi dodatnimi grupami, zdolne są do wiązania anionów. Za rozdzielanie mieszanin związków polarnych i zdolnych do jonizacji (aminokwasy, zasady organiczne) na tych materiałach odpowiedzialne są dwa zjawiska. Jednym z nich jest odwracalna i zgodna z prawem działania mas reakcja jonitu i jonów z roztworu będącego z nim w kontakcie. Na równowagę wpływa natura samego jonitu (znak i stopień jonizacji grupy funkcyjnej), powinnowactwo jonów wymienianych do jonitu zależne od ich ładunku, masy i charakteru, moc jonowa roztworu i temperatura. Na jonitach słabo kwaśnych i słabo zasadowych na wymianę jonową mają też wpływ właściwości kompleksotwórcze jonitu. Drugim zjawiskiem odpowiedzialnym za rozdzielanie jest podział substancji niezdolnej do jonizacji lub zawierającej jony identyczne jak jony wymienne w jonicie pomiędzy dwie fazy układu: jonit–roztwór. Równowagę tego typu nazywa się *równowagą Donnana.*

W chromatografii jonowymiennej jako eluenty stosowane są roztwory buforowe i woda. Istotą działania eluentu jest lokalne zakłócenie równowagi wymiany lub równowagi Donnana. Parametrami, które mogą być zmieniane, powodując kolejne wymywanie jonów lub cząsteczek, są pH buforu, moc jonowa eluentu lub jego szybkość przepływu przez jonit.

2.1.4. Elektrochromatografia

Do rozdzielania grup związków organicznych, w których możliwa jest dysocjacja, wykorzystuje się ruch obdarzonych ładunkiem cząsteczek w zewnętrznym stałym polu elektrycznym. Podstawowym procesem elektromigracji jest ruch jonów, zwany *elektroforezą* lub *jonoforezą*. Na ten proces nakłada się zjawisko przepływu roztworu w kierunku jednej z elektrod, spowodowane elektrycznym oddziaływaniem roztworu i ścian naczynia, zwane *elektroendoosmozą*. Wynikiem obydwu zjawisk jest charakterystyczna ruchliwość jonów umożliwiająca rozdzielanie mieszanin. Na ruchliwość tę wpływa wiele parametrów, jak stężenie i ładunek cząstek, pH roztworu, natężenie i napięcie prądu, czas, temperatura itd. Ruchliwość jonów w polu elektrycznym wykorzystywana jest do rozdzielania i analizy aminokwasów, kwasów nukleinowych, alkaloidów, węglowodanów itp. Wśród wielu metod, wykorzystujących różnice w ruchliwości jonów organicznych, do analizy mieszanin największe znaczenie zyskały te, które łączą elektromigrację z zasadą chromatografii. Dwie podstawowe techniki to elektroforeza na bibule i migracja w żelach i obojętnych nośnikach.

2.1.5. Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Chromatografia cienkowarstwowa stanowi szybką metodę wstępnej orientacji w ilości i względnym udziale składników mieszaniny związków organicznych. Procesy fizykochemiczne odpowiedzialne za rozdzielanie to adsorpcja, podział i wymiana jonowa. W warunkach każdej analizy należy liczyć się z kombinacją tych trzech zjawisk. Zalety TLC, umożliwiającej rozdzielanie i analizę dowolnej mieszaniny organicznej poprzez wybór odpowiedniego sorbentu i układów rozwijających, to krótki czas rozwijania, proste metody kontroli procesu, minimalne zużycie materiałów, łatwość wykonania itp. Wszystkie te zalety powodują, że stosowanie TLC jako metody kontroli czystości związków organicznych i orientacyjnej metody pozwalającej wybrać metodę rozdzielania na większą skalę jest jak najbardziej wskazane.

Przygotowanie płytek chromatograficznych

Jako podłoże do warstwy sorbentu stosuje się płytki szklane o grubości 1–2 mm. Sorbent nanosi się na płytkę mechanicznie (za pomocą tzw. aplikatora) lub ręcznie. W pracy analitycznej stosuje się płytki o grubości warstwy około 0,2 mm, w preparatywnej — 1–2 mm. Przed powlekaniem płytek przygotowuje się zawiesinę sorbentu w wodzie lub rozpuszczalniku organicznym (najczęściej w chloroformie); dokładność przygotowania zawiesiny ma bardzo duży wpływ na jakość otrzymanych warstw. Otrzymane płytki należy wysuszyć w temperaturze pokojowej, a następnie poddać aktywacji w temp. 100–120°C. Od kilku lat dostępne są w handlu gotowe płytki do TLC analitycznej i preparatywnej, gwarantujące stałość warunków ich otrzymywania i standardowe wymiary. W praktyce laboratoryjnej najczęściej używa się płytek o wymiarach: 50×120 mm, 50×220 mm, 120×120 mm i 220×220 mm.

Nanoszenie substancji na płytkę

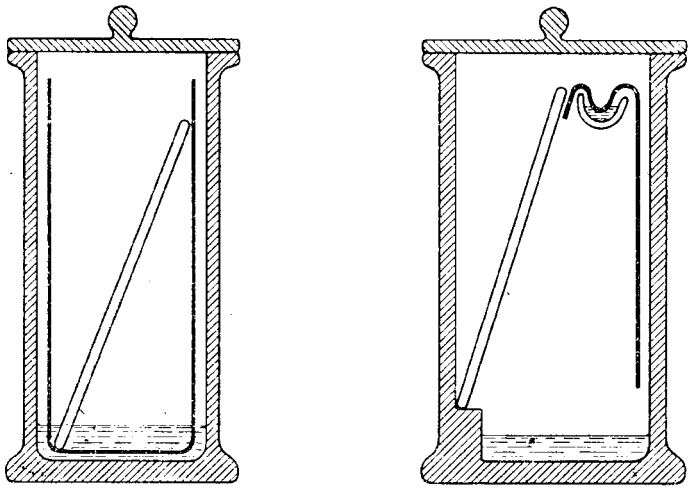
Używając pipetki o poj. 0,01–0,02 cm^3 wprowadza się kroplę roztworu badanej substancji w odległości około 1 cm od brzegu płytki w taki sposób, aby utworzyła się plama startowa o najmniejszej średnicy. Równomierność zwilżenia sorbentu w punkcie startowym można polepszyć wprowadzając dokładnie w plamę substancji taką samą objętość czystego rozpuszczalnika. Wykrywalność sięga ilości rzędu kilku tysięcznych części mg substancji, można więc badać bardzo rozcieńczone roztwory.

Przygotowanie komory chromatograficznej

Naczynie stosowane jako komora chromatograficzna musi spełniać dwa warunki: 1) absolutna szczelność, 2) wysycenie parami układu rozwijającego. Ten drugi warunek zapewnia się przez wyłożenie wewnętrznych ścian komory paskami bibuły tak, aby były one ciągle zwilżane przez ciecz rozwijającą.

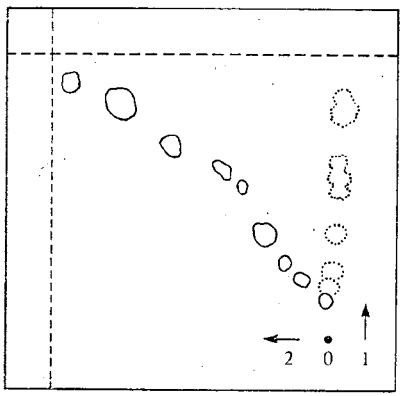
Rozwijanie chromatogramu

Rozwijanie następuje podczas wędrówki cieczy rozwijającej od startu do mety, na ogół na odległość 10 cm na małych płytkach i 20 cm na dużych. Zależnie od wyboru techniki ciecz przesuwa się albo pod wpływem sił kapilarnych (*technika wstępująca*), albo pod wpływem siły ciężkości (*technika spływowa*) (rys. 2.2.).

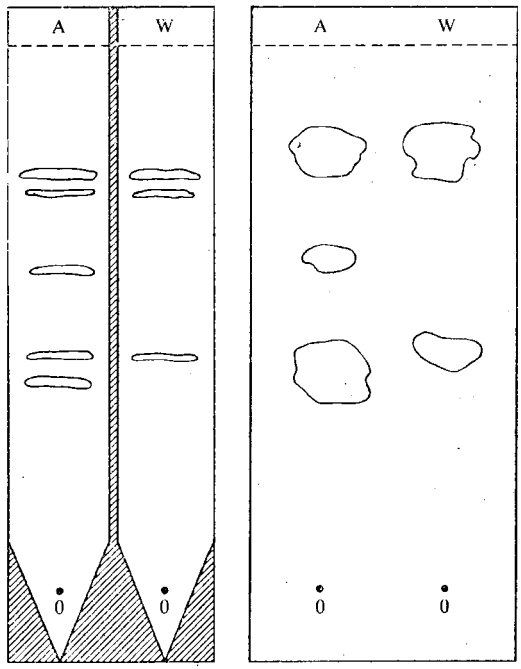


a) *b)*

Rys. 2.2. Ilustracja podstawowych technik rozwijania chromatogramu cienkowarstwowego: *a*) technika wstępująca, *b*) technika spływowa



Rys. 2.3. Chromatogram dwukierunkowy. Liniami kropkowanymi zaznaczono położenie plam po rozwijaniu w kierunku 1; linie ciągłe określają plamy uzyskane po rozwinięciu chromatogramu kolejno w kierunku 1 i 2; 0 — plama startowa



a) *b)*

Rys. 2.4. Wynik TLC metodą stref klinowych (*a*) i odpowiadający mu chromatogram otrzymany metodą jednorazowego rozwijania (*b*); 0 — plamy startowe, A — analizowana mieszanina, W — mieszanina substancji wzorcowych

Metody rozwijania

Gdy nie udaje się osiągnąć dobrego rozdzielenia mieszaniny na pojedyncze składniki za pomocą jednorazowego rozwijania, całą operację można powtórzyć w tym samym rozpuszczalniku. Jest to tzw. *metoda kilkukrotnego rozwijania.* Analizę przeprowadza się w ten sposób, że po osiągnięciu przez ciecz rozwijającą linii mety, płytkę wyjmuje się z komory, suszy i ponownie rozwija. Powyższą metodę stosuje się do substancji silnie wiązanych przez sorbent, a więc wolno przesuwających się na płytce. Gdy mieszanina zawiera związki o znacznie zróżnicowanym charakterze, można stosować *metodę stopniowanego rozwijania,* tzn. kilkakrotnie rozwijać chromatogram w różnych układach rozwijających, dobranych odpowiednio do polarności składników rozdzielanej mieszaniny. Wieloskładnikowe mieszaniny wymagają często stosowania *metody rozwijania dwukierunkowego* — w dwóch różnych układach rozwijających w kierunkach wzajemnie prostopadłych. Chromatogram dwukierunkowy pokazano na rys. 2.3. W wyniku uzyskuje się duże, rozmyte plamy, utrudniające analizę substancji o zbliżonych wartościach R_f. W tych przypadkach można polecać stosowanie *metody stref klinowych* (rys. 2.4), dającej wynik w postaci wąskich pasm substancji. *Metoda krążkowa* jest stosowana wstępnie podczas wyboru optymalnego układu rozwijającego w innych technikach rozwijania. Polega ona na wprowadzeniu różnych cieczy w kolejne plamy substancji i obserwacji tworzących się krążków składników mieszaniny. Optymalny jest ten układ, który daje najlepiej widoczny rozdział. Metoda krążkowa, technika gradientów, a także chromatografia przepływowa są tematem wielu specjalistycznych monografii.

Wywoływanie chromatogramu

Po wyjęciu z komory i wysuszeniu poddaje się płytkę działaniu odpowiedniego wskaźnika dającego barwną reakcję ze składnikami mieszaniny. Używa się w tym celu rozpylacza lub komory wypełnionej parami wskaźnika. Opracowano wiele specyficznych wskaźników dla różnych klas związków. Bardziej uniwersalne znaczenie ma jod i stężony kwas siarkowy. Ostatnio stosuje się również adsorbenty zawierające wskaźnik powodujący fluorescencję w świetle UV. Wykorzystanie tego rodzaju adsorbentów ułatwia pracę przy rozdzielaniu substancji na skalę preparatywną.

Próby standaryzacji

Analiza jakościowa polega na wyznaczeniu współczynnika R_f, definiującego położenie plamy substancji względem punktów: początkowego (start) i końcowego (meta) na rozwiniętym chromatogramie

$$R_f = \frac{\text{odległość: start–plama substancji}}{\text{odległość: start–meta}} \tag{2.2}$$

Ze względu na wiele różnych czynników wpływających na R_f, nie jest możliwe traktowanie tych danych jako wartości charakterystycznych. Jedynym dowodem chromatograficznej identyczności dwóch związków (co przeważnie oznacza identyczność chemiczną) jest więc zgodność ich R_f w kilku różnych układach rozwijających i na różnych sorbentach. O chromatograficznej czystości związku można natomiast mówić wtedy, gdy w kilku

różnych układach rozwijających i na różnych sorbentach otrzymuje się pojedynczą plamę. W zakresie analizy ilościowej czyni się próby adaptacji ilościowych metod chromatografii bibułowej — mierzenie powierzchni plam, intensywności zabarwienia itd. Jedyną pewną metodą jest jednak oznaczanie ilości w eluatach, tzn. badanie ilości w roztworach otrzymanych po wyekstrahowaniu części sorbentu zawierającego dany składnik. Tę technikę wykorzystuje się w preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

2.1.6. Chromatografia bibułowa

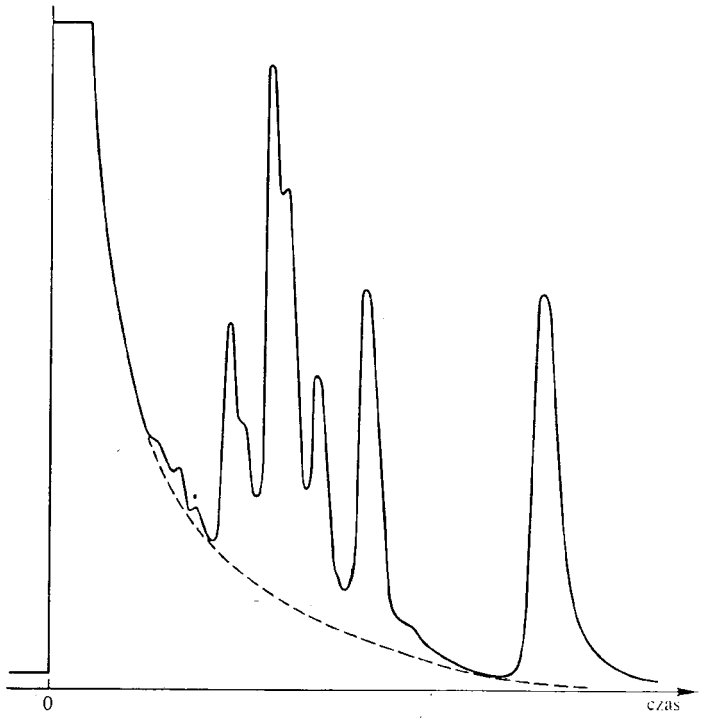
Podział mieszaniny między składniki układu rozwijającego następuje w tej metodzie na arkuszu bibuły, spełniającym rolę obojętnego nośnika. Technika prowadzenia chromatografii bibułowej jest identyczna z TLC w zakresie przygotowania komory chromatograficznej, nanoszenia substancji badanych, metod rozwijania i wywoływania chromatogramu. Odpowiednikiem aktywacji płytki chromatograficznej jest w chromatografii bibułowej *kondycjonowanie bibuły*. Polega ono na umieszczeniu bibuły (po naniesieniu substancji w punkty startowe) w parach układu rozwijającego w komorze. Dopiero po osiągnięciu równowagi (kilkanaście godzin) rozpoczyna się rozwijanie chromatogramu. Trwa to znacznie dłużej niż rozwijanie płytki TLC (kilka, kilkanaście godzin w porównaniu z 15–30 min w TLC). W chromatografii bibułowej stosuje się kilka rodzajów bibuły posiadającej standardowe właściwości nośnikowe. Pozwala to na powtarzalność wyników do tego stopnia, że przy zachowaniu odpowiednich warunków można mówić o R_f jako o wartości charakterystycznej dla danej substancji.

2.1.7. Chromatografia gazowa

Chromatografią gazową nazywa się te procesy chromatograficznego rozdzielania, w których jedną z faz układu — ruchomą — stanowi gaz. Jeśli fazą nieruchomą jest adsorbent, to procesem odpowiedzialnym za rozdzielanie są różnice w adsorpcji. *Gazowa chromatografia adsorpcyjna* jest stosowana do analizy i rozdzielania niższych węglowodorów (do C_5), gazów obojętnych itp. Bardziej ogólne zastosowanie w analizie organicznej ma *rozdzielcza chromatografia gazowa* (GLC) w układzie: gaz–ciecz, osadzona na obojętnym nośniku. Wyraźne korzyści metody spowodowały, że znanych jest kilkaset faz ciekłych, specyficznych dla GLC. Dobór odpowiedniej fazy pozwala na stosowanie chromatografii gazowej do analizy wszystkich związków, które bez rozkładu można przeprowadzić w stan pary w temp. 400–450°C, a więc praktycznie wszystkich związków organicznych. Po odpowiednim przekształceniu w lotne pochodne można także badać takie związki, jak sterydy, aminokwasy, węglowodany i inne, o podobnie dużych cząsteczkach. Procesem fizykochemicznym odpowiedzialnym za rozdzielanie w układzie gaz–ciecz jest równowaga podziału i różnice we współczynnikach podziału, tj. względnej rozpuszczalności związków w fazie ciekłej. W aspekcie teoretycznym obowiązują więc te wszystkie prawa i wnioski, które dotyczą chromatografii w ogóle, rozdzielczej w szczególności, a ze względu na wielostopniowy charakter procesu — metody Craiga w ekstrakcji przeciwprądowej.

Chromatogram

Wynik analizy GLC (rys. 2.5.) jest automatycznym zapisem różnic w składzie fazy ruchomej. Konstrukcja detektora i aparatu rejestrującego pozwala na wykrycie zmian odpowiadających nanogramowym (10^{-9} g) ilościom substancji wymywanych z kolumny.



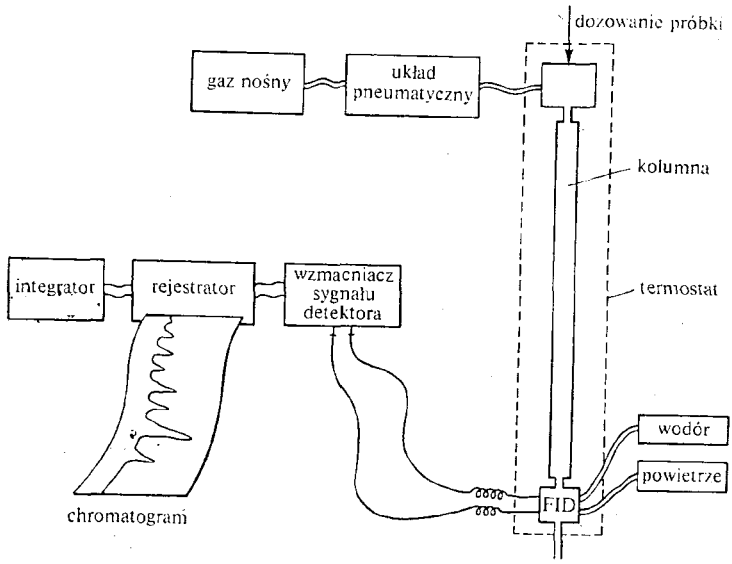
Rys. 2.5. Chromatogram GLC

Parametrem charakteryzującym jakościowo badany związek jest czas potrzebny do jego przejścia przez kolumnę, zwany *czasem retencji* R_t. Podstawą analizy ilościowej są parametry piku; jego powierzchnia jest proporcjonalna do ilości związku.

Blokowy schemat chromatografu

Układ pneumatyczny ma zadanie utrzymania stałego przepływu gazu przez kolumnę przez cały czas trwania analizy, a także dopływu i regulacji gazów do detektora (rys. 2.6). Precyzyjne aparaty produkowane przez znane firmy (Pye Unicam, Carlo Erba, Perkin–Elmer itd.) zapewniają stałość pracy urządzeń przez kilkadziesiąt godzin bez przerwy. *Kolumna chromatograficzna* jest to metalowa lub szklana rura o kształcie litery U lub zwinięta spiralnie, o długości 1–20 m i średnicy 1–9 mm, zawierająca odpowiednie wypełnienie. Kolumna razem z przestrzenią wprowadzania próbki a niekiedy i detektorem jest umieszczona w termostacie, którego temperatura może być liniowo programowana. Pozwala to na pracę w warunkach izotermicznych lub przy stałym wzroście temperatury

kolumny. Gaz wypływający z kolumny jest kierowany bezpośrednio do detektora. W pracy na skalę preparatywną, dzielnik strumienia, umieszczony za kolumną, rozdziela strumień gazu na porcję analizowaną i porcję kierowaną do kolektora frakcji, automatycznie sprzężonego z rejestratorem. Detektorami są czułe analizatory składu gazu o mniej lub więcej uniwersalnym zakresie działania. *Detektor termokonduktometryczny* (*katarometr*) jest to dwukomorowy układ z mostkiem Wheatstone'a, którego równowaga jest zachowana,



Rys. 2.6. Blokowy schemat chromatografu gazowego z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym (FID)

gdy przez obie komory przepływa czysty gaz nośny, a zostaje naruszona, gdy przez jedną z nich płynie gaz z substancją wymytą z kolumny. Powstający przy rozstrojeniu mostka sygnał elektryczny zostaje wzmocniony i zarejestrowany jako pik badanej substancji. *Detektor płomieniowo-jonizacyjny* (*FID*) wykorzystuje jonizację zachodzącą podczas spalania związków organicznych w płomieniu wodorowo-powietrznym. Wzrost sygnału prądu jonizacyjnego, w porównaniu z podstawowym prądem jonizacji dla czystego gazu nośnego, jest rejestrowany jako pik substancji. *Detektory β-jonizacyjne* są to detektory ze źródłem promieniotwórczym (^{3}H, ^{63}Ni), którego energia prowadzi do wzbudzenia cząsteczek gazu nośnego. Te z kolei oddają energię cząsteczkom związku organicznego wymytego z kolumny, przekształcając je w jony, których ilość jest rejestrowana oraz stanowi miarę stężenia związku. Jako gazy nośne w tego typu detektorach stosuje się argon lub hel. *Detektory rekombinacyjne* również zawierają źródło promieniotwórcze. Komora tego detektora znajduje się pod takim napięciem, że wszystkie elektrony ze źródła promieniowania są zbierane, dając prąd nasycenia. Gdy w detektorze pojawi się związek organiczny zawierający heteroatomy (tlen, chlorowiec, azot, fosfor itd.), następuje wychwyt części elektronów. Obserwowane zmniejszenie prądu nasycenia jest miarą ilości badanego związku. Gazem stosowanym w detektorach rekombinacyjnych jest hel. *Detektory jonizacyjne* są ogólnie znacznie czulsze od katarometru.

Warunki analizy

Prawidłowe wykonanie analizy wymaga zoptymalizowania szeregu parametrów, zarówno tych, które wpływają na pracę urządzeń współpracujących z kolumną (pewność i czułość urządzeń elektronicznych, stałość pracy układu pneumatycznego, jakość termostatowania, czułość i zakres detektora itd.), jak i tych, których dobór zależy od eksperymentatora. Należą tu przede wszystkim: a) jakość kolumny, zależna z kolei od rodzaju użytego nośnika, właściwości fazy ciekłej i sposobu przygotowania kolumny, b) wartość przepływu gazu nośnego, c) temperatura pracy kolumny. Wszystkie te parametry dobierane są tak, aby chromatogram wykazywał najlepszy podział mieszaniny na składniki.

Kolumna chromatograficzna. Nośnik

Oprócz cech ogólnych, omówionych przy chromatografii rozdzielczej, nośnik stosowany w GLC powinien mieć odpowiednią wytrzymałość mechaniczną, aby nie ulegał kruszeniu i rozdrabnianiu podczas napełniania kolumny. Jako materiał nośnikowy najczęściej stosowana jest ziemia okrzemkowa (diatomit), produkowana przez szereg firm pod różnymi nazwami — Chromosorb, Celit, Sterchamol, Gas Chrom itp. Wszystkie odmiany posiadają mikroporowatą strukturę, a różnią się gęstością nasypową, sposobem przygotowania powierzchni, pH itd. Inne stosowane nośniki, to polimery teflonowe, perełki szklane, sita molekularne, sefadeksy itp. Najczęściej stosuje się ziarno nośników o grubości odpowiadającej skali 100–120 Mesh.

Modyfikacja powierzchni nośnika

Nośniki są chemicznie obojętne, jednak wykazują pewną niewielką aktywność adsorpcyjną. Częściowe usunięcie miejsc aktywnych uzyskuje się przez przemycie nośnika kwasem, pokrycie obojętną substancją (np. srebrem) lub silanizowanie — reakcję grup wodorotlenowych nośnika z grupami $—Si(CH_3)_3$.

Faza ciekła

Ogólną wskazówką przy wyborze fazy ciekłej jest jej polarność. Dobrego rozdzielania związków niepolarnych można spodziewać się na wszystkich fazach, natomiast jakość podziału związków polarnych jest na ogół tym lepsza, im dokładniej polarność fazy odpowiada polarności rozdzielanych związków. Wprawdzie znanych jest kilkaset faz, ale praktycznie zestaw kilkunastu pozwala na objęcie metodą wszystkich związków organicznych. Nawet zestaw tylko dwu kolumn (jedna z fazą niepolarną SE-30 i druga z polarną Carbowax 20 M lub LAC-4R) umożliwia wykonanie ponad 90% analiz.

Pokrywanie nośnika fazą

Sprawność kolumny jest tym lepsza, im dokładniej nośnik jest pokryty cieczą. Warstwa cieczy powinna mieć grubość odpowiadającą warstwie kilkucząsteczkowej. Standardowa technika pokrywania polega na kilkugodzinnym mieszaniu zawiesiny nośnika i fazy w roztworze (w lotnym rozpuszczalniku), a następnie powolnym odparowaniu rozpuszczalnika,

najlepiej na obrotowej wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną masę należy przesiać i do napełniania kolumny użyć odpowiednio wąskiej frakcji sitowej (± 5 Mesh). W zależności od rodzaju nośnika i charakteru rozdzielanych związków stosuje się kolumny z wypełnieniem zawierającym od 0,25 do 25% fazy ciekłej. Używane są też kolumny kapilarne (d = 0,1–0,5 mm), w których rolę nośnika fazy spełnia wewnętrzna powierzchnia kolumny.

Napełnianie kolumny

Odpowiednia technika pozwala na otrzymanie słupa wypełnienia bez przerw, kanałów, gradientów grubości ziaren itp., mimo że jest to napełnianie „na sucho". Dobre efekty daje powolne wsypywanie wypełnienia do rury wprawionej w dosyć energiczne wibracje, ostukiwanie ścian z jednoczesnym działaniem nad- lub podciśnienia.

Kondycjonowanie kolumny

Jest to wygrzewanie kolumny w wysokiej temperaturze (niewiele niższej od maksymalnej temperatury jej pracy) przez przynajmniej 24 h, w celu usunięcia lotnych pozostałości i nadmiaru fazy. Kondycjonowanie kolumny znacznie podnosi jej sprawność.

Wykonanie analizy

Przy wprowadzaniu próbki w strumień gazu nośnego operuje się mikrostrzykawkami pozwalającymi na pracę w zakresie od 0,01 do 50 mm^3. Wielkość próbki zależy od pojemności kolumny, rodzaju detektora i dla danych warunków istnieje optymalna jej wartość.

Reasumując znaczenie i korzyści omówionych analitycznych metod chromatograficznych należy podkreślić wyższość GLC nad TLC i chromatografią bibułową. Różnice w jakości i czytelności chromatogramów otrzymanych w/w metodami są bardzo duże. Jednak wartość TLC jako szybkiej i taniej metody wstępnej oceny jakościowej i ilościowej zawsze pozostanie nie bez znaczenia.

2.2. METODY SPEKTROSKOPOWE BADANIA ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

Doniosłe znaczenie analityczne w chemii organicznej ma *spektroskopia absorpcyjna*, wykorzystująca zdolność absorbowania promieniowania elektromagnetycznego przez cząsteczki związku chemicznego. Pewien zasób energii zawarty w cząsteczce powoduje, że poszczególne jej elementy, elektrony i jądra, znajdują się w ciągłym ruchu, a także cząsteczka jako całość rotuje dookoła swojej osi. Z rodzajów energii odpowiedzialnych za stan ciągłego ruchu cząsteczki należy rozpatrzyć:

1) *energię rotacji* związaną z obrotem cząsteczki dookoła osi,

2) *energię oscylacji* odpowiedzialną za drgania atomów w cząsteczce wokół położenia równowagi,

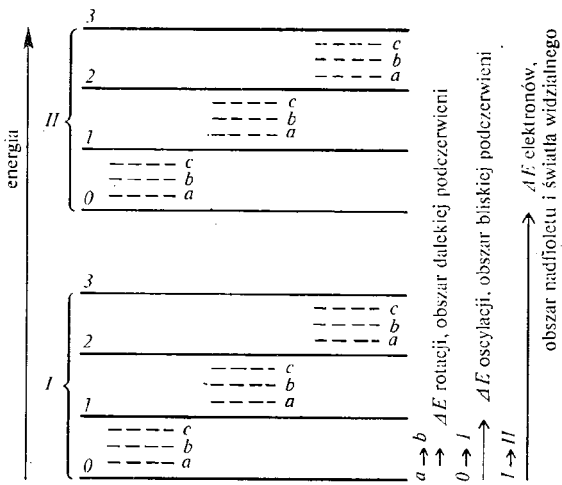
3) *energię elektronów* obejmującą zarówno ruch dokoła jądra, jak też wzajemne odpychanie elektronów i przyciąganie ich przez jądro,

4) *energię spinową*, tj. energię „wirowania" jąder i niesparowanych elektronów.

Dostarczone z odpowiedniego źródła, a następnie zaabsorbowane promieniowanie elektromagnetyczne powoduje zwiększenie zasobu energii cząsteczek o wartość ΔE, równą różnicy energii w stanie wzbudzonym i w stanie podstawowym:

$$\Delta E = E - E_0 \tag{2.3}$$

Wszystkie wymienione rodzaje energii są skwantowane, tak że przejście z jednego poziomu na inny odbywa się skokowo. Na rysunku 2.7 przedstawiono schemat poziomów energe-



Rys. 2.7. Schemat poziomów energetycznych: *I*, *II* — poziomy elektronowe; *0*, *1*, *2*, *3* — poziomy oscylacyjne; *a*, *b*, *c* — poziomy rotacyjne

tycznych w cząsteczce, symbolizujący różnice ilościowe energii wymaganej dla rozpatrywanych rodzajów przejść. Wewnątrz odległych poziomów elektronowych *I* i *II* znajdują się poziomy oscylacyjne *0*, *1*, *2*, *3* ..., zawierające położone blisko siebie poziomy rotacyjne *a*, *b*, *c* .... Zależność ΔE od częstości promieniowania ν lub długości fali λ wyraża równanie:

$$\Delta E = h\nu = h\frac{c}{\lambda} \tag{2.4}$$

gdzie h oznacza stałą Plancka, c — prędkość fali.

Powiązanie ΔE z wartością λ wyjaśnia podział spektroskopii absorpcyjnej na: *radiospektroskopię*, *spektroskopię w bliskiej i dalekiej podczerwieni* oraz na *spektroskopię w widzialnej części widma* i *w nadfiolecie*. Każdy z tych działów spektroskopii wiąże się bowiem z innym przejściem absorpcyjnym, wywołanym różnicą ΔE, tj. wielkością energii zaabsorbowanej. Strzałki na rysunku 2.7 oznaczają energię potrzebną do przeniesienia elektronu na wyższy poziom energetyczny (przejście $I \rightarrow II$) lub do przejścia oscylacyjnego ($0 \rightarrow 1$), lub przejścia rotacyjnego ($a \rightarrow b$). Przejściom oscylacyjnym towarzyszą pobudzenia rotacji, a przejście elektronowe pociąga za sobą zmiany oscylacyjno-rotacyjne.

Wykorzystując wzór 2.4 można scharakteryzować wartości ΔE, oznaczając ν lub λ. Bardziej prawidłowe jest stosowanie jednostek częstości, ponieważ wielkości ΔE i ν są do siebie proporcjonalne. Jednakże jednostki częstości (Hz) stosuje się praktycznie tylko w spektroskopii magnetycznego rezonanu jądrowego, wykorzystującej źródła promieniowania o częstości radiowej. W innych działach spektroskopii do niedawna rozpowszechnione było stosowanie jednostek długości fali. Obecnie w spektroskopii w podczerwieni i ramanowskiej, a także coraz częściej w spektroskopii w części widzialnej i w nadfiolecie, dla określenia częstości promieniowania stosuje się liczbę falową, której jednostką jest cm^{-1}. *Liczba falowa* jest to liczba drgań przypadająca na centymetr drogi promieniowania i zgodnie z równaniem 2.5 równa jest odwrotności długości fali wyrażonej w centymetrach:

$$\bar{\nu} = \frac{1}{\lambda} [cm^{-1}] \tag{2.5}$$

W tabeli 2.1 przedstawiona jest zależność pomiędzy częstością, długością fali, rodzajem rozpatrywanej energii i rodzajem uzyskanego widma. Podane zakresy długości fali i często-

Tabela 2.1

Podział spektroskopii absorpcyjnej

Dział spektroskopii	Zakres promieniowania		Energia pobudzona	Rodzaj widma†
	częstość	długość fali		
Magnetyczny rezonans jądrowy	220–60 MHz	około 1 m	energia spinowa jąder	NMR widmo rezonującego jądra
Paramagnetyczny rezonans elektronowy	9–10 GHz	około 1 cm	energia spinowa niesparowanego elektronu	EPR widmo rezonującego niesparowanego elektronu
Bliska podczerwień	4000–200 cm^{-1}	2,5–50 · 10^3nm	energia oscylacyjna	IR widmo oscylacyjno-rotacyjne
Światło widzialne i nadfiolet	54–13 · 10^3cm^{-1}	190–800 nm	energia elektronowa	UV/VIS widmo elektronowe

† W tabeli podano skróty angielskie określające rodzaj widma. Skróty te o następującym znaczeniu zostały zaakceptowane w literaturze polskiej.

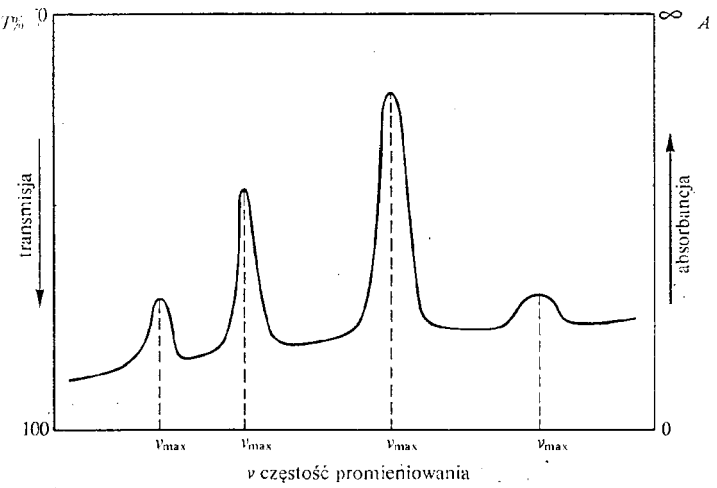
NMR — *nuclear magnetic resonance*
EPR — *electron paramagnetic resonance*
IR — *infrared*
UV — *ultraviolet*
VIS — *visible*

ści odpowiadają tej części promieniowania, która jest obecnie praktycznie wykorzystywana w aparaturze przystosowanej do analiz spektroskopowych. Konieczność dokładnego określenia energii zaabsorbowanej przez odpowiadającą jej częstość promieniowania staje się zrozumiała po zapoznaniu się z zagadnieniem selektywności absorpcji. Upraszczając to zagadnienie można je sprowadzić do stwierdzenia, które stanowi treść *pierwszego prawa spektroskopii*:

Cząsteczka absorbuje tylko tę część promieniowania elektromagnetycznego, której częstość (energia) jest równa częstości (energii) ruchu zachodzącego wewnątrz cząsteczki.

Sformułowany warunek jest warunkiem podstawowym, nie jest on jednak spełniany w każdym przypadku. Okoliczności ograniczające możliwości absorpcji, zwane *regułami wyboru*, zostaną omówione w rozdziałach poświęconych poszczególnym rodzajom spektroskopii.

Każdemu przejściu absorpcyjnemu w widmie odpowiada pojawienie się pasma. Ekstremalne punkty krzywej (maksima absorpcji) przypadające na określoną częstość (ν_{max}) charakteryzują dane przejście absorpcyjne, co pokazano na rys. 2.8. Na skutek absorpcji



Rys. 2.8. Obraz widma absorpcyjnego charakteryzowany wartościami transmisji lub absorbancji

natężenie promieniowania ulega częściowemu osłabieniu. Stosunek natężenia promieniowania po przejściu przez próbkę do natężenia promieniowania źródła określa się mianem *transmisji*, *transmitancji* lub *przepuszczalności* i wyraża się zależnością:

$$T = \frac{I_t}{I_0} \tag{2.6}$$

gdzie: T — transmisja (transmitancja, przepuszczalność), I_t — natężenie promieniowania po przejściu przez próbkę, I_0 — natężenie promieniowania źródła.

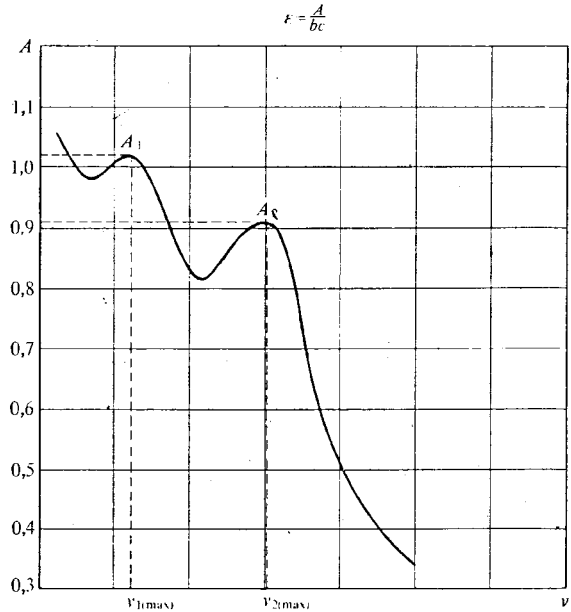
Przy pomiarach ilościowych wygodniej jest posługiwać się pojęciem *absorbancji*, która zgodnie z *drugim prawem spektroskopii* równa jest logarytmowi odwrotności transmisji i jest wprost proporcjonalna do ilości cząstek umieszczonych na drodze promieniowania. W odniesieniu do roztworów prawo to zostało zdefiniowane następująco:

Absorbancja jest wprost proporcjonalna do stężenia i grubości warstwy roztworu:

$$A = \log\frac{1}{T} = \log\frac{I_0}{I_t} = abc \tag{2.7}$$

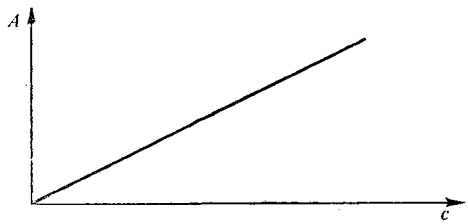
gdzie: A — absorbancja (ekstynkcja, gęstość optyczna), a — współczynnik absorpcji, b — grubość warstwy roztworu, c — stężenie roztworu.

Zależność ta zwana jest *prawem Beera*. Jeśli stężenie c wyrażone jest w molach na dm^3 a grubość warstwy b w cm, to współczynnik $a = \varepsilon$ i nosi nazwę *molowego współczynnika*



Rys. 2.9. Wyznaczanie molowego współczynnika absorpcji w punkcie odpowiadającym maksimum absorpcji dla danego przejścia absorpcyjnego

absorpcji (*ekstynkcji*). Niezależna od stężenia roztworu i grubości warstwy wartość ε_{max} (lub $\log \varepsilon_{max}$), wyznaczona w punkcie maksimum absorpcji, charakteryzuje dane przejście absorpcyjne, zilustrowane na rys. 2.9. Prawo Beera stanowi podstawę ilościowej analizy spektroskopowej. Przy wybranej częstości promieniowania występuje bowiem prosto-



Rys. 2.10. Zależność absorbancji od stężenia roztworu dla roztworu spełniającego prawo Beera

liniowa zależność absorbancji od stężenia roztworu, którą przedstawiono na rys. 2.10. W praktyce spotyka się odstępstwa od prawa Beera spowodowane naturą chemiczną substancji, oddziaływaniem rozpuszczalnika itp. Prawo to z dobrym przybliżeniem można stosować dla roztworów rozcieńczonych. Należy jednak pamiętać, że przed przystąpie-

niem do analizy powinno się mieć pewność co do jednorodności badanej substancji. Zgodnie bowiem z *trzecim prawem spektroskopii*:

Absorbancja jest wielkością addytywną:

$$A_1 + A_2 + \ldots A_n = a_1b_1c_1 + a_2b_2c_2 + \ldots a_nb_nc_n \qquad (2.8)$$

Indeks 1, 2, ..., n oznacza kolejny składnik mieszaniny.

Na rysunku 2.11 przedstawiono przykłady widm w nadfiolecie, podczerwieni, widma Ramana i widmo PMR S,S-ditlenku 1-(2,5-dihydro-4-metylo-3-tenylo)piperydyny, zarejestrowane w odpowiednim dla danego działu spektroskopii obszarze częstości. Widma podają zależność instensywności absorpcji od częstości promieniowania. Należy zwrócić uwagę, że w zależności od rodzaju widma otrzymuje się wyraźne zróżnicowanie kształtu krzywych. Widma UV charakteryzują się jednym lub małą liczbą pasm o dość szerokim wierzchołku. W niektórych przypadkach można zaobserwować strukturę subtelną, związaną z podpoziomami oscylacyjnymi. W widmie IR występuje znaczna liczba ostrych lecz nie zawsze dobrze rozdzielonych pasm. W zbliżonym do widma w podczerwieni, w widmie Ramana pasma są na ogół ostrzejsze, szczególnie obszar 700–400 cm^{-1} jest dogodny do interpretacji. Widma PMR posiadają często ostre, dobrze rozdzielone pasma lub grupy pasm.

2.2.1. Aparatura stosowana w spektroskopii

Z dotychczasowych rozważań wynika, że spektroskopią absorpcyjną rządzą prawa ogólne i jest rzeczą oczywistą występowanie w aparatach do analiz spektroskopowych analogicznych elementów:

1) źródła energii dostarczającego promieniowanie o żądanej częstości;

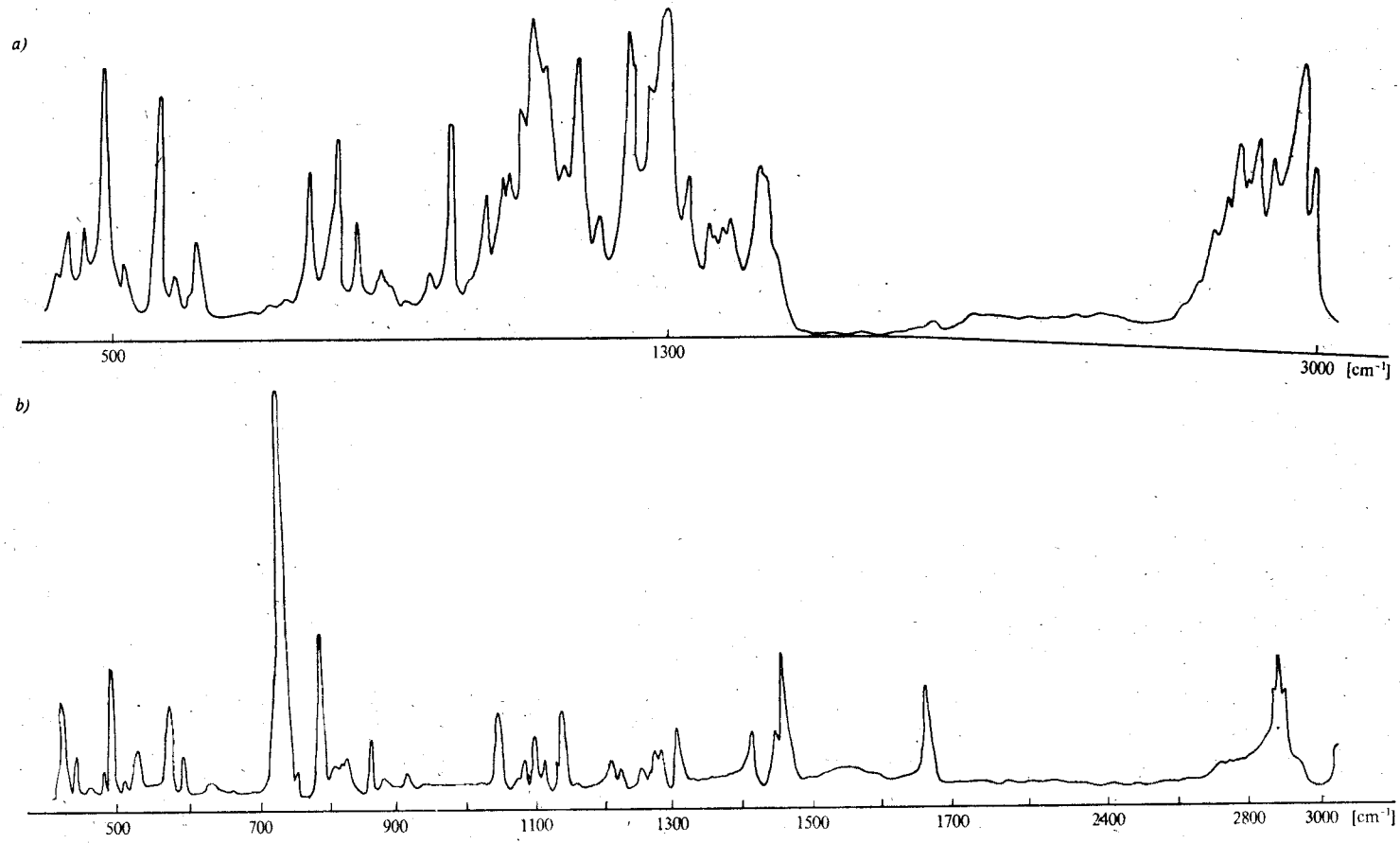
2) kuwety wykonanej z materiałów przepuszczalnych dla danej częstości promieniowania, w której umieszcza się próbki w roztworze o określonej grubości warstwy;

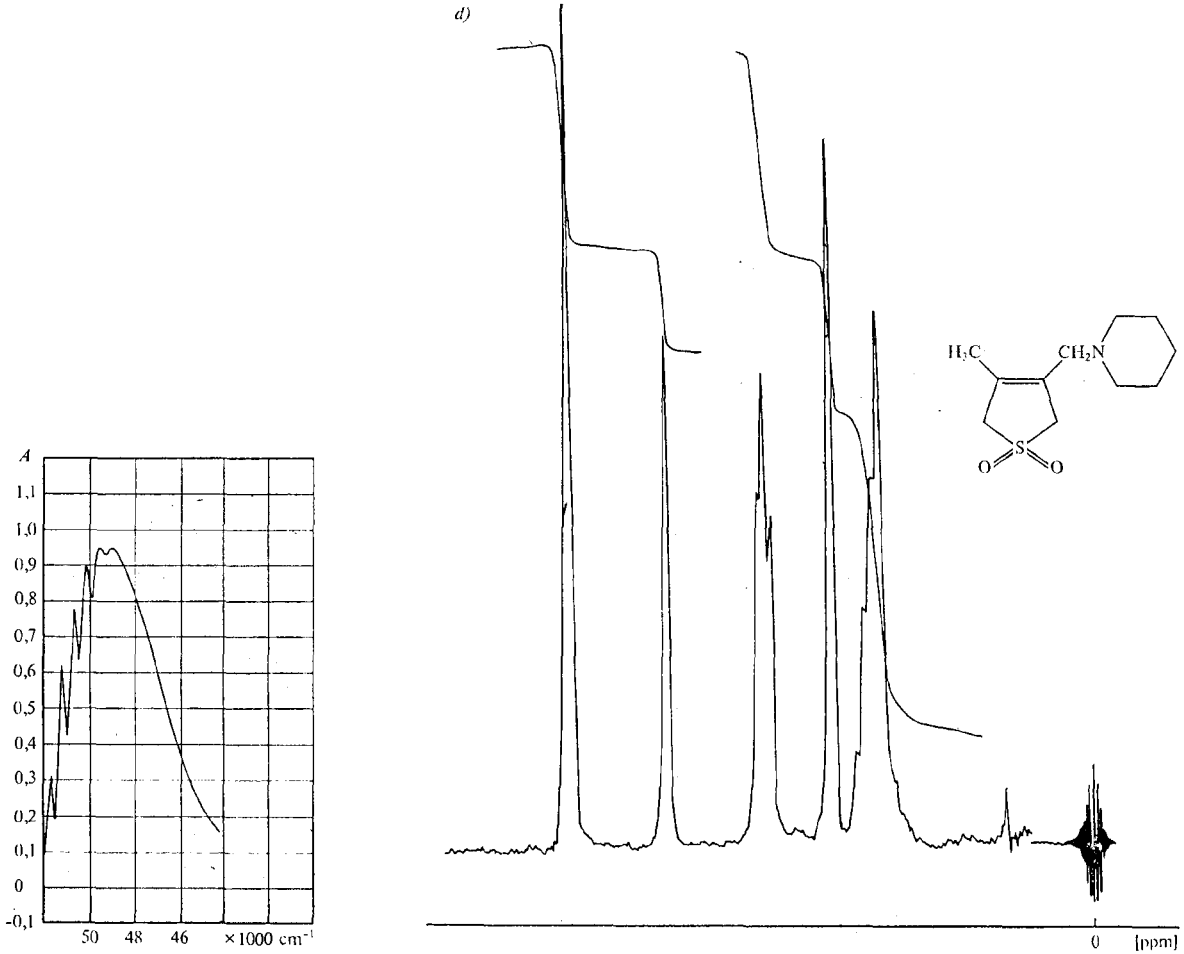
3) analizatora, który wycina z całości promieniowania wiązkę o określonej szerokości spektralnej;

4) detektora, którego zadaniem jest przetwarzanie energii promieniowania w energię elektryczną;

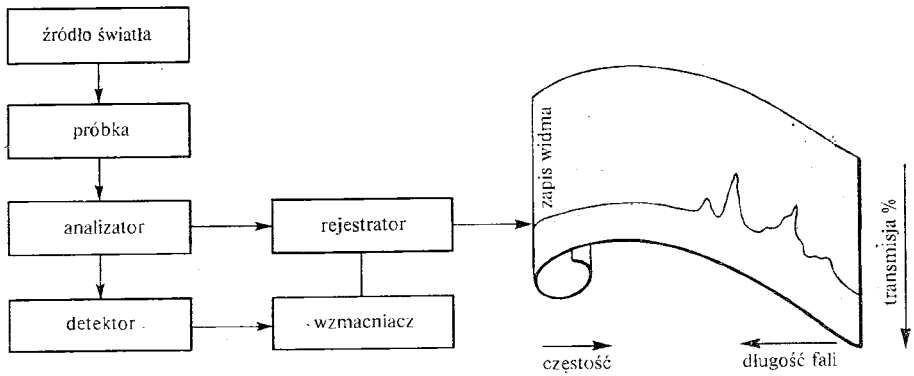
5) rejestratora, który odbierając wzmocniony impuls z detektora przekazuje go na urządzenie samopiszące, co pozwala na otrzymanie gotowego wykresu.

Dla metod, w których badana próbka oddziałuje z zewnętrznym polem magnetycznym, jak w przypadku magnetycznego rezonansu jądrowego i paramagnetycznego rezonansu elektronowego, integralną część spektrometru stanowi elektromagnes. Ogólną ideę działania spektrometrów ilustruje szkic przedstawiony na rys. 2.12. Nie zaabsorbowane lub częściowo zaabsorbowane światło pada na analizator (obracający się pryzmat lub siatka dyfrakcyjna), który rozszczepia i wydziela wiązki w przybliżeniu monochromatyczne. Te z kolei w sposób ciągły kierowane są na detektor. Stosowane detektory nie mają zdolności selekcjonowania i rejestrują promieniowanie o każdej długości fali, przetwarzając je w sygnał elektryczny, proporcjonalny do natężenia wiązki aktualnie nań skierowanej. Pomiar polega na rejestrowaniu dwóch wartości stanowiących podstawę wykresu —


a)
500
1300
3000 [cm⁻¹]
b)
500
700
900
1100
1300
1500
1700
2400
2800
3000 [cm⁻¹]



Rys. 2.11. Widma absorpcyjne S, S-ditlenku 1-(2,5-dihydro-4-metylo-3-tenylo)piperydyny: *a*) widmo w podczerwieni, *b*) widmo Ramana, *c*) widmo UV z zaznaczoną strukturą subtelną, *d*) widmo PMR



Rys. 2.12. Podstawowe elementy spektrometrów absorpcyjnych

intensywności absorpcji i częstości lub długości fali. Te dwie wartości są sobie przyporządkowane, tzn. obie są rejestrowane w tym samym przedziale czasu, a ich wartości liczbowe zostają zapisane na widmie. W tabeli 2.2 zebrano podstawowe informacje dotyczące rozwiązań technicznych stosowanych w aparatach pracujących w poszczególnych działach spektroskopii.

Obecnie obserwuje się odwrót od stosowania przyrządów konwencjonalnych w kierunku wprowadzania układu optycznego, opartego na odmiennej zasadzie działania, z jednoczesnym zastosowaniem operacji matematycznej — *przekształcenia Fouriera.* Niezależnie od rozwiązań technicznych uzyskane widma są identyczne. Każdy bowiem typ aparatu daje widmo stanowiące wykres intensywności jako funkcji częstości promieniowania.

Spektrometry fourierowskie na podczerwień nie zawierają analizatora i elementów dyspersyjnych. Podstawowym elementem układu optycznego jest interferometr połączony z systemem przetwarzania danych, umożliwiających przekształcenie w widmo sygnału detektora. W *interferometrze Michelsona* (rys. 2.13) zastosowanie dwóch luster L_1 i L_2, jednego w pozycji stałej, a drugiego przemieszczanego w sposób ciągły ze stałą, precyzyjnie kontrolowaną prędkością, umożliwia zróżnicowanie w czasie biegu dwóch rozdzielonych wiązek. Uzyskany sygnał jest ciągły i sinusoidalny. Ze względu na stałą szybkość przesuwu lustra występuje liniowa zależność pomiędzy częstością wchodzącego promieniowania a częstością sygnału detektora. Na przykład przy szybkości wynoszącej 0,5 mm/s promieniowanie monochromatyczne o liczbie falowej równej 1000 cm^{-1} powoduje powstawanie sygnału o częstości 50 Hz. Jednoczesna zależność amplitudy sygnału od intensywności promieniowania sprawia, że interferogram dostarcza informacji zarówno o częstości promieniowania jak i o jego intensywności, które to wartości stanowią podstawę wykreślanego widma. Do głównych zalet aparatów fourierowskich należą: 1) pokrycie dużego zakresu widma od 20 000 do 3 cm^{-1}, 2) brak potrzeby stosowania urządzeń dysperguących lub filtrujących światło, 3) doskonały stosunek sygnału do szumu, 4) skrócenie czasu rejestracji widma.

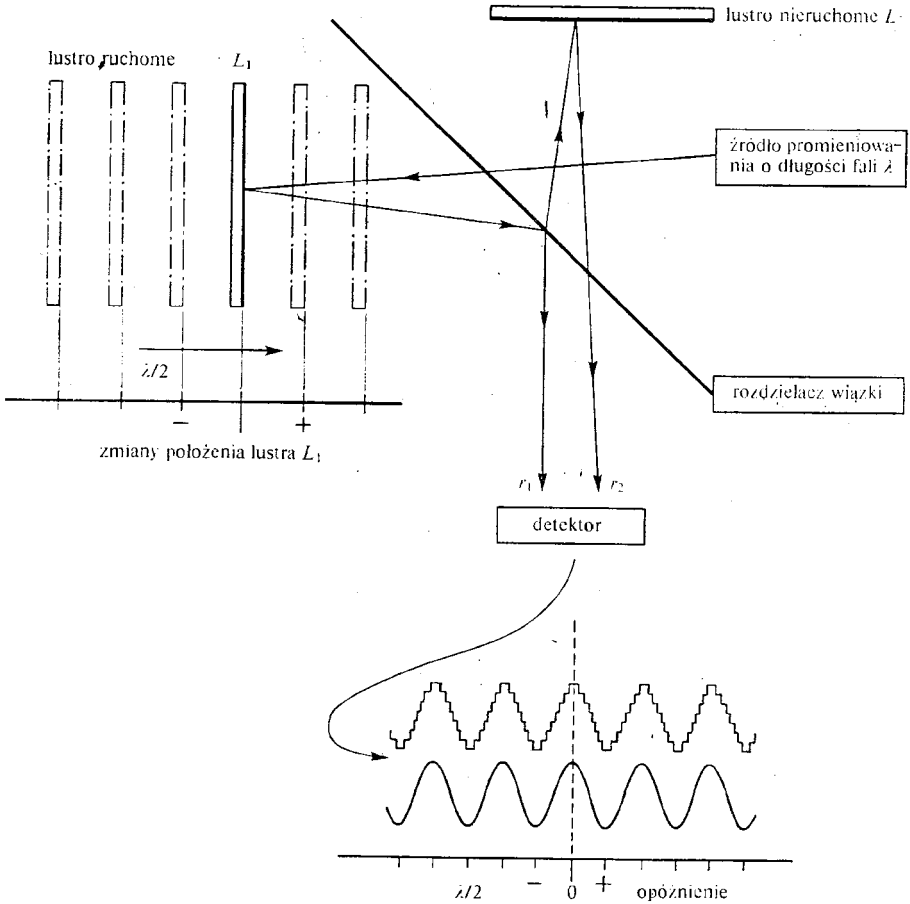
Zastosowanie przekształcenia Fouriera umożliwiło również produkcję nowych typów spektrometrów magnetycznego rezonansu jądrowego, opartych na całkowicie odmiennej

Tabela 2.2

Charakterystyka podstawowych elementów aparatury stosowanej w poszczególnych działach spektroskopii

Dział spektroskopii	Podstawowe elementy spektrofotometrów					
	źródło promieniowania	analizator	kuwety	detektor	rejestrator	inne
Magnetyczny rezonans jądrowy	generator częstości radiowej	modulator natężenia pola lub częstości radiowej	szklana probówka cylindryczna podłączona do systemu nadajnik-odbiornik	odbiornik częstości radiowej	oscyloskop i detektor fazowy połączony z piórkiem rejestratora	elektromagnes
Paramagnetyczny rezonans elektronowy	generator klistronowy	modulator natężenia pola	próbówka kwarcowa płaska lub cylindryczna	detektor krystaliczny krzemowo-wolframowy lub bolometr	oscyloskop i detektor jak wyżej	elektromagnes
Bliska podczerwień	włókno Nernsta lub Globar	pryzmat z NaCl, KBr, LiF itp. lub siatka dyfrakcyjna	kuwety z NaCl, KBr, AgCl, CsI	bolometr lub termopara	serwomechanizm połączony z piórkiem rejestratora	—
Ramanowska	lampa rtęciowa lub laser	pryzmat lub siatka dyfrakcyjna	kuwety szklane	fotokomórka lub fotopowielacz	jak wyżej	—
Światło widzialne	lampa wolframowa lub jodowo-wolframowa	pryzmat, siatka dyfrakcyjna lub filtry	kuwety szklane lub kwarcowe	jak wyżej	jak wyżej lub galwamometr	—
Nadfiolet	lampa wodorowa lub deuterowa	jak wyżej	kuwety kwarcowe	jak wyżej	jak wyżej	—

zasadzie działania niż aparaty konwencjonalne. W tych ostatnich idea pomiaru opiera się na metodzie „powolnego przebiegu", związanej z powolnym przemiataniem częstością radiową próbki znajdującej się w stałym polu magnetycznym. Odmienną technikę stosuje się w metodzie impulsowej, opartej na „wybuchach" albo impulsach mocy o częstości radiowej. Zastosowanie jednorazowego silnego impulsu o wybranej częstości powoduje pobudzenie wszystkich rezonujących jąder. Wzbudzony sygnał stanowi superpozycję wszystkich indywidualnych częstości rezonansowych i zawiera pełną informację widmową. Stanowi on fourierowską odwrotność widma konwencjonalnego. Dzięki zastosowaniu przekształcenia Fouriera uzyskane informacje są takie same, jak informacje uzyskane me-



Rys. 2.13. Interferometr Michelsona, wg *J. Chem. Educ.* 47, A 163 (1970)

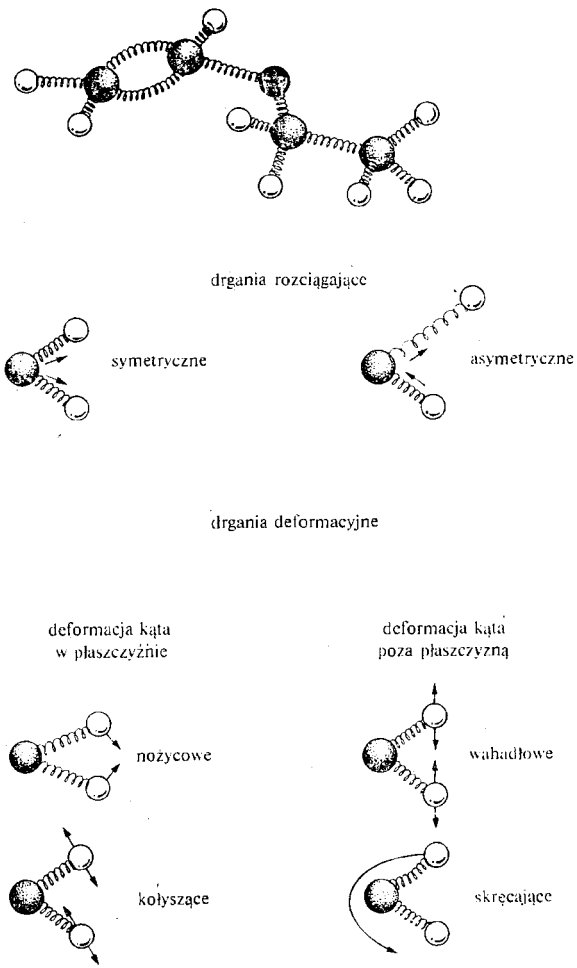
todą powolnego przemiatania, przy jednoczesnej oszczędności czasu i polepszeniu stosunku sygnału do szumu. Spośród wyraźnych korzyści jakie przyniosło zastosowanie techniki impulsowej i przekształcenia Fouriera należy wymienić ułatwienie obserwacji sygnałów o małej intensywności, jak np. sygnały rezonującego jądra ^{13}C oraz umożliwienie pomiaru czasu relaksacji.

2.3. SPEKTROSKOPIA ABSORPCYJNA W PODCZERWIENI I SPEKTROSKOPIA RAMANOWSKA

2.3.1. Podstawy teoretyczne spektroskopii w podczerwieni

Zakres częstości promieniowania w podczerwieni obejmuje przedział od 400, bądź w nowszych aparatach od 200, do 4000 cm^{-1}. Zarejestrowane widmo jest widmem oscylacyjno-rotacyjnym, jednakże w uproszczeniu można rozpatrywać je jako efekt zmian energii

oscylacji w cząsteczkach, związanej ze zmianą długości i kątów wiązań. Dla ilustracji tych zmian można posłużyć się modelem zbliżonym do stosowanego w chemii organicznej, zastępując sztywne pręty symbolizujące wiązania sprężynami o dużej elastyczności. Na rysunku 2.14 przedstawiono tak właśnie skonstruowany model cząsteczki etoksyetylenu ilustrujący drgania oscylacyjne atomów w cząsteczce. Po wprowadzeniu w ruch sprężyn symbolizujących wiązania obserwuje się dla każdej pary związanych atomów dwa rodzaje drgań: *drgania rozciągające* — odpowiadające kurczeniu i rozciąganiu wiązania przy średniej odległości r równej długości wiązania oraz *drgania deformacyjne* — związane ze zmianą kątów wiązań. Symbolicznie drgania rozciągające określa się literą ν, np. ν_{OH} oznacza drganie, w którym atomy tlenu i wodoru z grupy hydroksylowej oscylują wokół wartości r równej długości wiązania O—H. Drgania deformacyjne zachodzące w płaszczyźnie deformacji symbolizuje się literą δ.



Rys. 2.14. Model symbolizujący mobilność atomów wywołaną drganiami rozciągającymi i deformacyjnymi wiązań

Dwa atomy wiążące rozpatruje się jako masy m_1 i m_2 powiązane ze sobą siłą sprężystą i oddalone na odległość r, i traktuje się ten układ jako model *oscylatora harmonicznego*, którego częstość drgań określa równanie:

$$\nu = \frac{1}{2\pi c}\sqrt{\frac{k}{\frac{m_1 m_2}{m_1+m_2}}} = \frac{1}{2\pi c}\sqrt{\frac{k}{m_r}} \tag{2.9}$$

gdzie k oznacza stałą siłową wiązania, m_1 i m_2 — masy atomów wiążących, m_r — masę zredukowaną $= \frac{m_1 m_2}{m_1+m_2}$.

Po uproszczeniu:

$$\nu = 1307\sqrt{\frac{k}{m_r}}\ [\mathrm{cm}^{-1}]$$

gdy k jest stałą siłową wyrażoną w [N/nm], a m_r — masą zredukowaną wyrażoną w jednostkach atomowych [a.j.m.]. Wartość k dla pojedynczego wiązania C—X (X = C, H, Cl) wynosi odpowiednio 4,5, 5,0 i $3{,}4 \cdot 10^{-7}$ N/nm. Dla wiązań podwójnych i potrójnych wartość k wzrasta w przybliżeniu dwu- i trzykrotnie, wynosząc np. dla wiązania C=O $12{,}3 \cdot 10^{-7}$ N/nm.

Rozpatrując drgania zachodzące w cząsteczce o n atomach należy uwzględnić ruch każdego atomu w trzech prostopadłych kierunkach (równolegle do osi x, y, z) oraz rotację i translację cząsteczki jako całości. Przy trzech stopniach swobody każdego atomu cząsteczka o n atomach wykaże $3n$ stopni swobody. Dla cząsteczek nieliniowych trzy stopnie swobody opisują translację, trzy — rotację, a pozostałe $3n-6$ opisują drgania oscylacyjne, czyli drgania podstawowe ($3n-5$ dla cząstek liniowych).

W rzeczywistości występują duże różnice w liczbie pasm dających się obserwować w widmie w podczerwieni a liczbą pasm obliczoną teoretycznie:

1. W przypadku występowania w cząsteczce dwóch lub więcej identycznych oscylatorów dwupunktowych (np. kilka grup CH_2 w łańcuchu cząsteczki węglowodoru), ogólna liczba pasm $3n-6$ ulegnie zmniejszeniu, ponieważ dwa atomy o identycznych masach, związane identycznymi siłami wykażą tę samą częstość absorpcji dając w widmie pojedyncze pasmo, zwane *pasmem zdegenerowanym*.

2. Teoretycznie możliwa liczba pasm zostaje pomniejszona o liczbę pasm o intensywności zerowej, tj. pasm odpowiadających drganiom nieaktywnym w podczerwieni. Możliwe jest bowiem tylko takie przejście absorpcyjne między poziomami oscylacyjnymi, któremu towarzyszy jednoczesna zmiana momentu dipolowego. Brak zmiany momentu dipolowego jest wynikiem zależności symetrycznych. Znajomość elementów symetrii w cząsteczce pozwala na teoretyczne obliczenie ilości pasm aktywnych i nieaktywnych w podczerwieni. Na przykład w widmie etanu obserwuje się tylko 5 pasm; podczas gdy cząsteczka chlorku etylu CH_3CH_2Cl o tej samej liczbie atomów wykazuje 13 drgań aktywnych w podczerwieni. Drganiom podstawowym, dla których zmiany momentu dipolowego są nieznaczne, odpowiadają w widmie w podczerwieni pasma o niskiej intensywności. Przez pojęcie intensywności pasma rozumie się nie jego wysokość, lecz obszar powierzchni pod krzywą. Jeśli nie zachodzi potrzeba określenia intensywności bezwzględnej, charakter pasma określa się literami s, m, w (ang. *strong* — silne, *medium* — średnie, *weak* — *słabe*).

3. Mniejszą liczbę pasm obserwuje się też na skutek występowania niektórych pasm drgań podstawowych poza obszarem rejestrowanego widma (np. poniżej 400 cm^{-1}) oraz na skutek trudności technicznych w uzyskaniu dobrze rozdzielonych pasm o zbliżonych wartościach częstości absorpcji.

4. Możliwość przeskoków energii nie tylko z poziomu zerowego na poziom najbliższy $0 \rightarrow 1$, lecz także na poziomy bardziej oddalone $0 \rightarrow 2$, $0 \rightarrow 3$ (patrz rys. 2.7) prowadzi do powstawania w widmie dodatkowych pasm, tzw. *nadtonów*, o częstości stanowiącej w przybliżeniu wielokrotność częstości podstawowej. Pasma nadtonów wykazują mniejszą intensywność niż pasma drgań podstawowych od których pochodzą.

5. Równie małą intensywnością charakteryzują się *pasma kombinacyjne — sumacyjne* lub *różnicowe*, stanowiące sumę lub różnicę dwóch różnych drgań podstawowych.

6. Przeskoki z poziomów innych niż zerowy, np. $1 \rightarrow 2$, $2 \rightarrow 3$ itd., rzadko są obserwowane w widmach w podczerwieni wykonywanych w zwykłej temperaturze. Ich prawdopodobieństwo zwiększa się wraz ze wzrostem temperatury. Noszą one nazwę *pasm gorących*.

Traktowanie cząsteczki wieloatomowej jako sumy niezależnych oscylatorów dwupunktowych stanowi duże przybliżenie. Podstawy teoretyczne spektroskopii w podczerwieni można podsumować następująco:

1. Absorpcja następuje jeżeli:

a) różnica energii poziomów oscylacyjnych jest równa energii fotonu $h\nu = \Delta E$,

b) przejściu towarzyszy zmiana oscylacyjnej liczby kwantowej o 1, 2, 3 ...,

c) w czasie drgania oscylatora przejście podstawowe jest związane ze zmianą momentu dipolowego, uzależnioną od symetrii cząsteczki.

2. Zwielokrotnienie częstości podstawowych, zsumowanie lub odjęcie, powoduje powstawanie nadtonów i pasm kombinacyjnych.

3. Intensywność pasma w podczerwieni jest uzależniona od wielkości zmiany momentu dipolowego, towarzyszącej przejściu absorpcyjnemu między poziomami oscylacyjnymi.

4. Częstość absorpcji promieniowania jest zależna od mas atomów wiążących i od *rodzaju wiązania*.

2.3.2. Zastosowanie spektroskopii w podczerwieni do analizy związków organicznych

Zależność częstości absorpcji od masy atomów wiążących i od rodzaju wiązania zadecydowała o przydatności omawianej metody do analizy związków organicznych. Dla zdobycia podstawowych umiejętności posługiwania się widmem w podczerwieni należy spojrzeć na uzyskane dane w sposób nieco uproszczony. Rzadko bowiem wykorzystuje się wszystkie informacje wynikające z widm IR, ograniczając się na ogół do interpretacji kilku fragmentów widma, pozwalających na rozstrzygnięcie istoty problemu.

Informacje wynikające z widma w podczerwieni

1. Potwierdzenie obecności lub brak poszukiwanych grup funkcyjnych, np. —OH, $\diagdown C{=}O$, —C=C—, $\diagdown SO_2$, NO_2, NH_2 itd.

2. Potwierdzenie obecności fragmentów sąsiadujących z grupą funkcyjną, np. —C=O w pobliżu C=C, lub podstawienie w układzie aromatycznym.

3. Dane dotyczące stereochemii układu (izomeria *cis–trans*, zorientowanie podstawnika w odniesieniu do płaszczyzny pierścienia — aksjalny, ekwatorialny).

4. Dane dotyczące oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych (wiązanie wodorowe, asocjacja, dezasocjacja, tworzenie połączeń kompleksowych).

Interpretacja widma w podczerwieni

Ustalanie rodzaju grup funkcyjnych

Po zarejestrowaniu widma należy wybrać te pasma, które mają stanowić przedmiot interpretacji i przyporządkować im dokładnie wyznaczoną liczbę falową [cm^{-1}].

W poszukiwaniu właściwych pasm pomocne jest rozgraniczenie obszaru pasm drgań

Tabela 2.3

Zakresy częstości drgań rozciągających

Wiązanie	Pierwiastek drugiego okresu A	ν [cm^{-1}]	Pierwiastek trzeciego okresu A	ν [cm^{-1}]
A—H	F—H	4138†)	Cl—H	2990†)
	O—H	3735†)	S—H	2575
	N—H	3360†)	P—H	2380†)
	—C—H	2862†)	Si—H	2080†)
	—C—D	2500–2000		
	=C—H	3100–2990		
	≡C—H	3305–3270		
A—C	F—C	1120–1000	Cl—C	625–570
	O—C	1300–1100	S—C	700–600
	N—C	1360–900	P—C	750–650
	C—C	1200–800	Si—C	860–715
A—A	O—O	880	S—S	560–450
A=O	N=O	1640–1350	S=O	1060–1045
	C=O	1900–1580	C—P=O	1050–1030
			O—P=O	1240–1190
		1560–1350		1350–1300 1160–1130
A=C	N=C	1680–1630	—	—
	C=C	1640–1570		
A≡C	N≡C	2260–2240	—	—
	C≡C	2240–2140		

† Dane wg West W. „Chemical Application of Spectroscopy" nie odpowiadają dokładnie wartościom częstości drgań rozciągających w widmach związków organicznych, lecz stanowią dobre przybliżenie, ilustrujące zależność pomiędzy częstością absorpcji ν_{A-H} a położeniem pierwiastka w układzie okresowym.

rozciągających od obszaru pasm drgań deformacyjnych. Nie jest to jednak w pełni przydatne, ponieważ obszary te wzajemnie się nakładają. Właściwy podział uzyskuje się tylko dla układu A—H, w którym A = C, O, N, S, P. Obszar rozciągających drgań wiązania A—H obejmuje w przybliżeniu zakres liczb falowych od 4000 do 2400 cm^{-1}, przy czym występuje tu prawidłowość związana z położeniem pierwiastka w układzie okresowym (tab. 2.3). Zależność częstości absorpcji danego wiązania od położenia tworzących je pierwiastków w układzie okresowym jest opisana równaniem 2.9, w którym częstość absorpcji jest funkcją charakteru wiązania, zdeterminowanego z kolei rozkładem gęstości elektronowej.

Najłatwiejszy do interpretacji jest zakres widma od 4000 do 1600 cm^{-1}. W obszarze od 1600 do 700 cm^{-1} pasma drgań deformacyjnych mieszają się z pasmami drgań rozciągających różnego rodzaju. Przyjęto ten obszar widma nazywać *obszarem odcisku palca*, ponieważ widmo w tym obszarze jest tak charakterystyczne dla cząsteczki związku chemicznego, jak dla człowieka odcisk jego palca. Dla poszczególnych grup funkcyjnych wybiera się więc jako pasma diagnostyczne tylko te, które charakteryzują się dużą intensywnością, bądź też leżą w obszarze ułatwiającym ich rozpoznanie.

Częstości grupowe

Aldehydy — pasmo drgań rozciągających wiązania C=O
1750–1630 cm^{-1}
Alkohole — pasmo drgań rozciągających wiązania —O—H
3650–3200 cm^{-1} (w przypadku silnego wiązania wodorowego także w zakresie do 3000 cm^{-1})
— pasmo drgań rozciągających wiązania C—O
1400–1250; 1200–1050 cm^{-1} (w tym zakresie przy największych liczbach falowych, tj. około 1150 cm^{-1} występują pasma alkoholi trzeciorzędowych)
Amidy — pasmo drgań rozciągających wiązania N—H
3500–2400 cm^{-1}
— pasmo drgań rozciągających wiązania C=O
Pierwsze pasmo amidowe
1650 cm^{-1} — amidy pierwszorzędowe
1680–1630 cm^{-1} — amidy drugorzędowe
1670–1630 cm^{-1} — amidy trzeciorzędowe
— pasma związane z drganiami kilku elementów struktury
Drugie pasmo amidowe
1600–1500 cm^{-1} — amidy pierwszo- i drugorzędowe
Trzecie, czwarte, piąte pasmo amidowe
1290, 720, 630-600 cm^{-1} — amidy drugorzędowe
Szóste pasmo amidowe
1420–1400 cm^{-1} — amidy pierwszorzędowe
Aminy — pasmo drgań rozciągających wiązania N—H
3500–3300 cm^{-1} (aminy pierwszorzędowe — dwa pasma)
— pasmo drgań deformacyjnych grupy NH_2
1650–1590 cm^{-1}

Estry — pasmo drgań rozciągających wiązania C=O
1780–1710 cm^{-1}
Etery — pasmo drgań rozciągających wiązania C—O
1150–1060 cm^{-1} (alifatyczne)
1260–1200 cm^{-1} (aromatyczne)
Fenole — pasmo drgań rozciągających wiązania O—H
3650–3500 cm^{-1}
— pasmo drgań rozciągających wiązania C—O
1250–1150 cm^{-1}
Ketony — pasmo drgań rozciągających wiązania C=O
1780–1540 cm^{-1} (w najniższym zakresie widma absorbują związki wykazujące obecność formy enolowej)
Kwasy karboksylowe — pasmo drgań rozciągających wiązania O—H
3600–2500 cm^{-1}
— pasmo drgań rozciągających wiązania C=O
1725–1650 cm^{-1}.

Częstość absorpcji zmienia się kolejno w kierunku mniejszych liczb falowych na skutek obecności: a) atomu chlorowca w grupie alkilowej, b) układu α, β-nienasyconego, c) grupy arylowej, d) wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego.

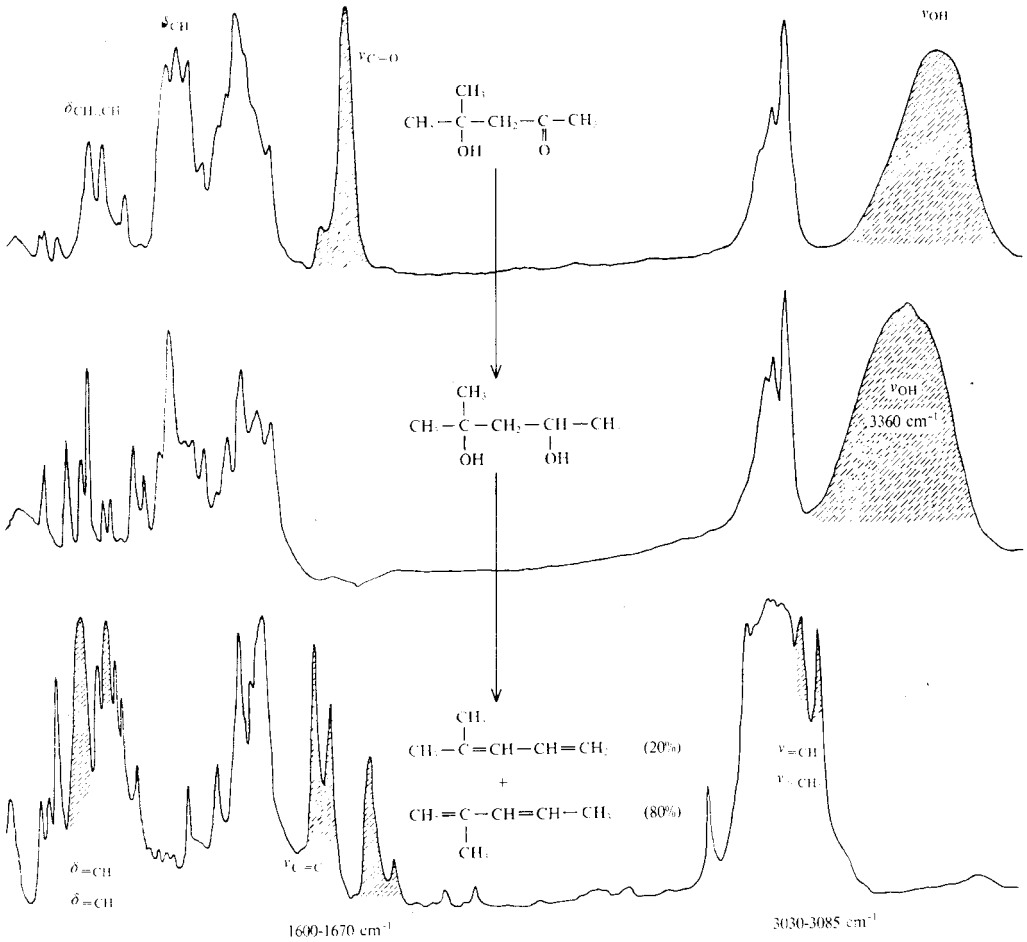
Laktamy — pasmo drgań rozciągających wiązania C=O
1760–1730 cm^{-1} — β-laktamy
około 1700 cm^{-1} — γ-laktamy
Laktony — pasmo drgań rozciągających wiązania C=O
1800–1785 cm^{-1} — α, β-nienasycone laktony
1790–1775 cm^{-1} — nasycone γ-laktony
1785–1740 cm^{-1} — nienasycone γ-laktony
Związki alifatyczne — pasma drgań rozciągających wiązania C—H
w grupach CH_3, CH_2, CH
3000–2700 cm^{-1}
— pasma drgań deformacyjnych grup CH_3, CH_2, CH
1450–700 cm^{-1}.

Widma dużych cząsteczek związków organicznych zawierających znaczną ilość grup CH_2 charakteryzują się obecnością wielu dość intensywnych pasm drgań deformacyjnych, utrudniających niejednokrotnie interpretację innych częstości grupowych w tym obszarze. Dla związków nienasyconych charakterystyczne są pasma drgań rozciągających —C=C— i =C—H (tab. 2.3).

Związki aromatyczne. W widmach związków aromatycznych analizuje się pięć obszarów drgań:
— drgania rozciągające wiązania C—H
3100–3000 cm^{-1}
— drgania szkieletowe pierścienia
1600–1450 cm^{-1}
— drgania zginające wiązania C—H
950–650 cm^{-1}

– drgania pierścienia i wiązania C—H
650–250 cm^{-1}
— nadtony i pasma kombinacyjne
2000–1650 cm^{-1}.

Spośród wymienionych obszarów zakres 3100–3000 cm^{-1} i zakres około 1650 cm^{-1} pokrywa się z zakresem analogicznych drgań alkenowych, toteż dla ustalenia aromatycznego charakteru związku należy rozpatrywać łącznie wszystkie pasma występujące w wymienionych wyżej obszarach widma. Szczególny walor interpretacyjny wykazują pasma związane z drganiami zginającymi C—H w obszarze 950–600 cm^{-1}. Pasma w tym zakresie mogą być źródłem informacji o liczbie i sposobie rozmieszczenia podstawników w pierścieniu. Pasma niskiej częstości (650–200 cm^{-1}), których częstość jest silnie uzależniona od efektu podstawnika, są dość rzadko wykorzystywane w analizie, ze względu na trudności techniczne przy operowaniu w zakresie poniżej 400 cm^{-1}. Obecnie nowsze aparaty, głównie spektrofotometry fourierowskie, przystosowano do analizy w tym zakresie; obszar ten zwraca coraz większą uwagę chemików. Charakterystyczny dla związków aromatycz-



Rys. 2.15. Kontrola przebiegu reakcji i identyfikacja produktów za pomocą widm w podczerwieni

nych jest też obszar nadtonów i pasm kombinacyjnych 2000–1650 cm^{-1}, tym bardziej, że do 1750 cm^{-1} jest to obszar prawie „pusty". Ze względu jednak na małą intensywność tych pasm należy przy pomiarze zwiększać stężenie badanej próbki. Związki heterocykliczne, jak pirydyna, pirol, tiofen, furan itp., wykazują cechy wspólne wszystkim układom aromatycznym. Położenie pasm zginających C—H zależy nadal od liczby atomów wodoru w pierścieniu, tj. od liczby niepodstawionych pozycji. Na przykład w widmie pirydyny występuje charakterystyczne pasmo przy 750 cm^{-1}, które odpowiada monopodstawionym związkom benzenu (770–730 i 710–690 cm^{-1}). Podobnie 2-, 3- i 4-podstawione pikoliny wykazują pasma charakterystyczne odpowiednio dla *orto-*, *meta-* i *para*-podstawionego pierścienia benzenowego.

Związki fosforoorganiczne — częstości grupowe podano w rozdz. 14.

Związki nitrowe — drgania rozciągające grupy NO_2

1560 i 1350 cm^{-1} — związki alifatyczne

1515 i 1350 cm^{-1} — związki aromatyczne

— drgania rozciągające wiązania C—N

800 cm^{-1} — związki alifatyczne

850 cm^{-1} — związki aromatyczne

Związki siarkoorganiczne — częstości grupowe podano w rozdziale 14.

W rozdziałach 4–13 podana jest krótka charakterystyka spektralna omawianych wiązań. Bardziej szczegółowe dane stabelaryzowane, dotyczące częstości absorpcji drgań podstawowych dla wielu rodzajów związków, podają monografie cytowane na końcu rozdziału. Zakresy częstości drgań rozciągających dla niektórych wiązań zestawiono w tab. 2.3.

Rysunek 2.15 obrazuje przykład wykorzystania widma w podczerwieni do analizy związków organicznych. Przedstawione widma potwierdzają prawidłowość przebiegu reakcji, w których następuje: 1) zanik pasma $\nu_{C=O}$ na skutek redukcji, 2) zanik pasma ν_{OH} i ukazanie się pasm $\nu_{=C-H}$, $\nu_{=CH_2}$ i $\nu_{C=C}$.

Określenie charakteru wiązania usytuowanego w pozycji α do rozpatrywanej grupy funkcyjnej

Z podanego powyżej zestawienia częstości grupowych wynika, że przypadają one na dość szeroki zakres widma, często przekraczający 100 cm^{-1}. To pozorne utrudnienie zwiększa jeszcze atrakcyjność metody, ponieważ dostarcza informacji na temat otoczenia grupy funkcyjnej. W tabeli 2.4 podano zakres częstości drgań nożycowych grupy CH_3 w układzie A—CH_3, gdy A = C, N, O, Si, S. Widać tu wyraźnie zależność między częstością absorpcji a elektroujemnością pierwiastka. Dla najbardziej charakterystycznej częstości grupowej, jaką stanowi częstość drgań rozciągających wiązania C=O, podano w tab.

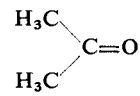
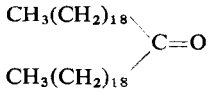
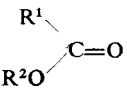
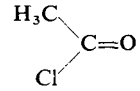
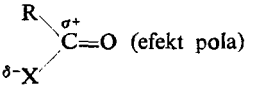
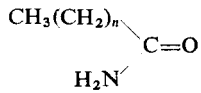
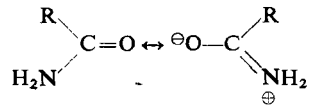
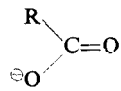
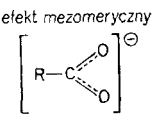
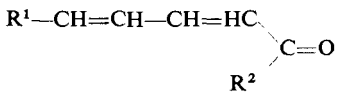
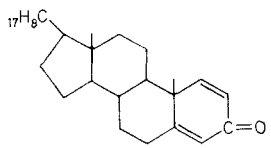
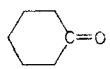
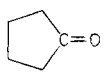
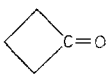
Tabela 2.4

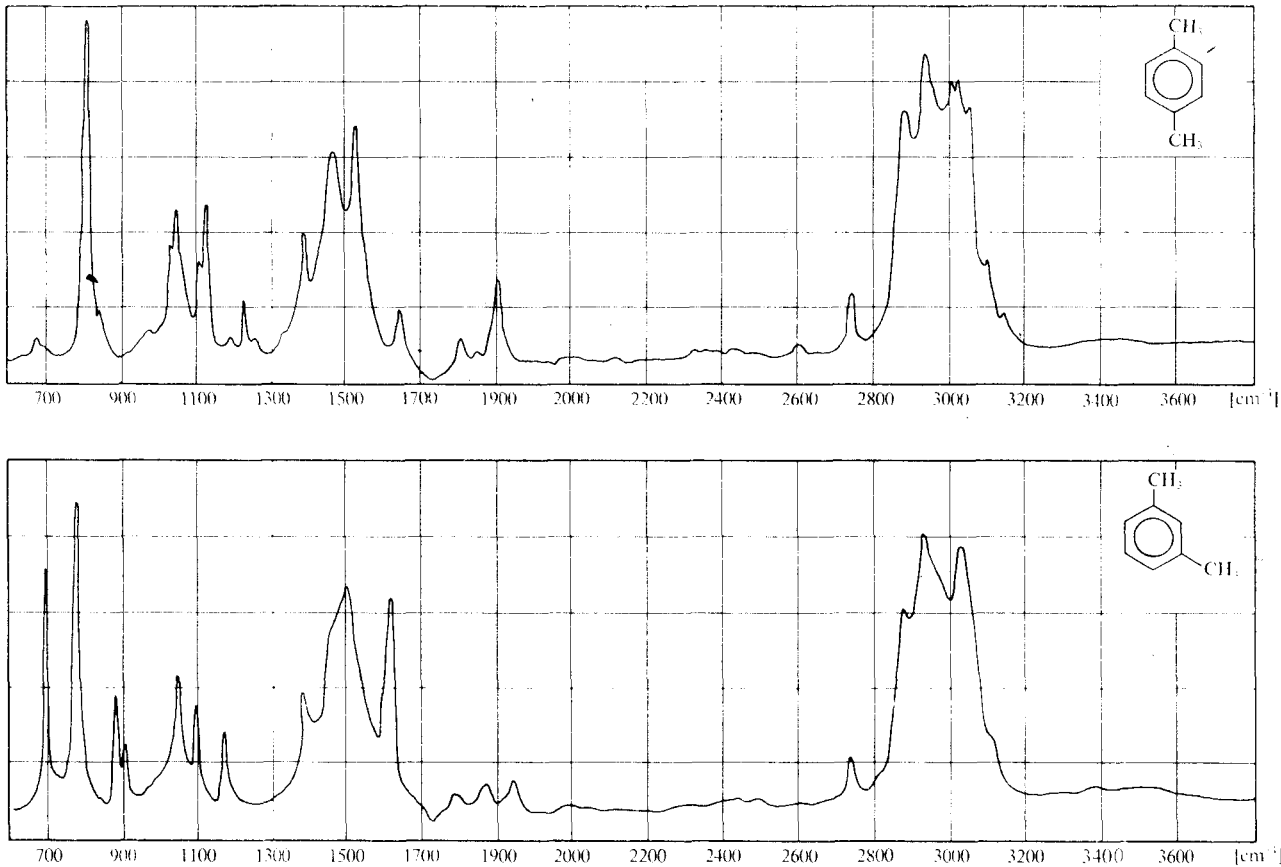
Częstość symetrycznych drgań nożycowych grupy CH_3 w układzie A—C(H)(H)H

A	C	N	O	Si	S
Częstość [cm^{-1}]	1380–1370	1404–1390	1360–1355	1265–1258	1325–1258

Tabela 2.5

Zmiany częstości drgań rozciągających wiązania C=O w układzie Y}C=O zależne od charakteru Y

Y}C=O	$\nu_{C=O}$ [cm^{-1}]	Efekt
	1720	—
	1717	zmiana podstawnika alkilowego
	1735	efekt mezomeryczny + efekt indukcyjny
	1807	efekt indukcyjny  (efekt pola)
 n = 1 do 10	1679	efekt mezomeryczny 
	1610-1550	efekt mezomeryczny 
 R^1, R^2 = alkil	1670–1660	efekt sprzężenia
	1665	efekt sprzężenia
	1715	efekt naprężenia pierścienia
	1745	
	1784	

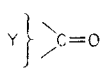
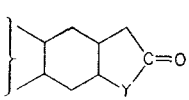
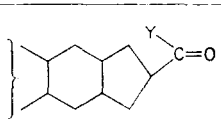
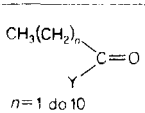


Rys. 2.16. Widma w podczerwieni izomerycznych ksylenów; 1,4-dipodstawiony pierścień — jedno pasmo w zakresie 950–650 cm^{-1}, 1,3-dipodstawiony — dwa pasma w tym zakresie

2.5 przykłady zmiany częstości absorpcji wiązania C=O uzależnione od charakteru grupy Y. Ogólnie, efekt indukcyjny prowadzi do podwyższenia częstości absorpcji, a efekt mezomeryczny działa w kierunku przeciwnym. W wielu przypadkach efekty te nakładają się i obserwowana częstość absorpcji stanowi ich wypadkową. W przypadku estrów efekt mezomeryczny zmniejsza działanie efektu indukcyjnego grupy C=O prowadząc do średniej wartości około 1735 cm^{-1}. Sprzężenie z innym wiązaniem podwójnym powoduje przesunięcie pasma C=O w kierunku niższych częstości. Wynika to z osłabienia mocy wiązania na skutek zdelokalizowania elektronów. I odwrotnie, obecność grupy C=O wpływa na zmianę częstości absorpcji ugrupowań sąsiednich (tab. 2.6).

Tabela 2.6

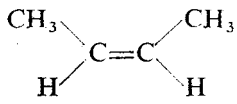
Zmiany częstości absorpcji w układzie —Y wywołane efektem grupy C=O

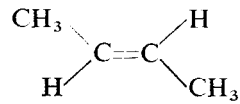
	Y	Częstość absorpcji Y w układzie Y C=O [cm^{-1}]	Częstość absorpcji w układzie bez grupy C=O [cm^{-1}]
	grupa CH_2	1435–1403 drgania nożycowe	1460–1452 w cykloalkanach
	grupa CH_3	1360–1355 drgania nożycowe symetryczne	1380–1370 w alkanach
 n=1 do 10	grupa NH_2	1590–1588 drgania nożycowe	1640–1560 w aminach pierwszorzędowych

W układzie aromatycznym sposób rozmieszczenia podstawników w pierścieniu zmienia obraz widma, głównie w zakresie 950–650 cm^{-1}. Jeśli w obszarze tym nie występują inne pasma, nie pochodzące od układu aromatycznego, można przyjąć, że obecność jednego podstawnika w pierścieniu wywoła pojawienie się dwóch pasm, odpowiednio w obszarach 770–730 cm^{-1} i 710–690 cm^{-1}. Walory diagnostyczne tych pasm zależą w znacznej mierze od charakteru podstawnika, np. 1,2-dipodstawiony pierścień charakteryzuje się obecnością jednego pasma w zakresie 770–735 cm^{-1}, a 1,3-dipodstawiony — obecnością dwóch pasm w zakresach 900–860 i 810–750 cm^{-1}. Rysunek 2.16 ilustruje ten problem na przykładzie izomerycznych ksylenów.

Określenie efektów sterycznych

Zróżnicowane rozmieszczenie atomów lub grup wokół wiązania decyduje zarówno o częstości absorpcji, jak i o intensywności pasma. Użyteczny przykład stanowi wiązanie etylenowe w cząsteczkach izomerycznych butenów:

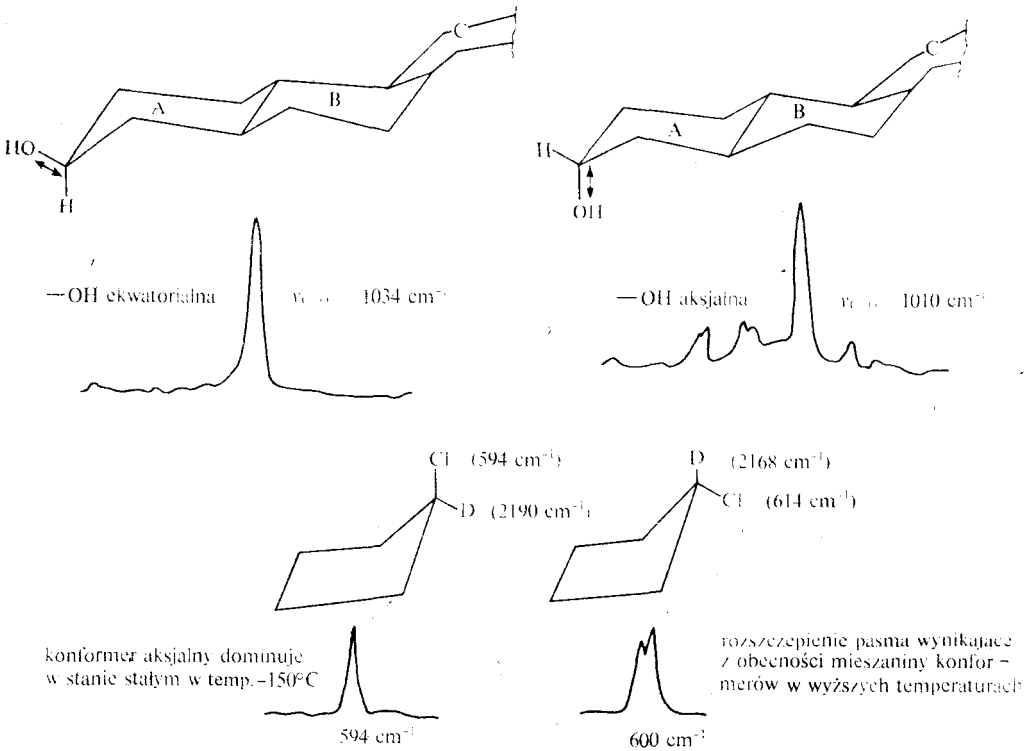




drgania zginające wiązania C—H poza płaszczyzną	978 cm^{-1}	964 cm^{-1}
molowy współczynnik absorpcji	20	100

Zmiany intensywności pasma są związane z symetrią wiązania i odgrywają istotną rolę przy ustalaniu struktury układów nienasyconych. Dla tetrapodstawionych alkenów intensywność pasma $\nu_{C=C}$ maleje prawie do zera. Zagadnienie to zostało szerzej omówione w rozdziale poświęconym spektroskopii ramanowskiej.

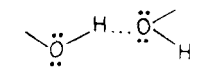
Na rysunku 2.17 przedstawiono przykłady zmiany częstości absorpcji wywołane odmienną orientacją podstawnika w układach cyklicznych.

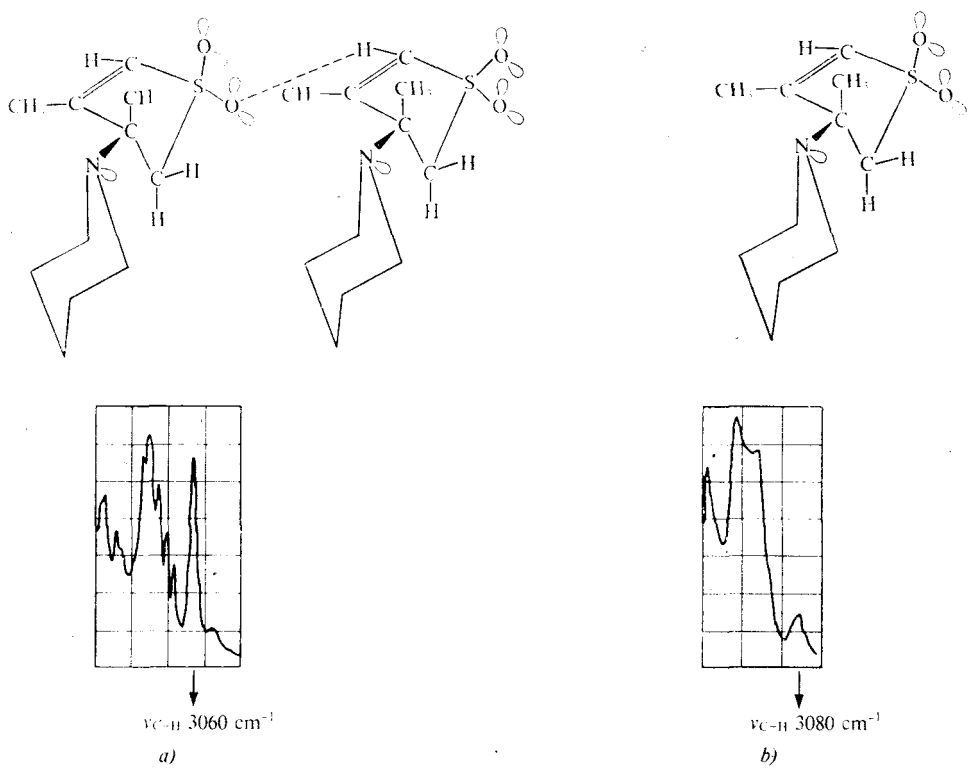


Rys. 2.17. Zmiany częstości absorpcji wywołane odmienną orientacją podstawnika

Oddziaływanie elektronów nie włączonych w wiązania kowalencyjne

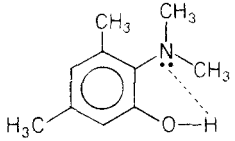
Wiązanie wodorowe utworzone przez kowalencyjnie związany atom wodoru A—H (gdzie A = O, N, S) oraz niewiążące pary elektronowe zasady Y: (Y: = O, N, S, P) stanowi najczęściej spotykany typ wiązania zarówno wewnątrz- jak i międzycząsteczkowego. Wiązania wodorowe różnią się mocą i długością od wiązań kowalencyjnych. Wią-

zaniu wodorowemu Y: ... H—A na ogół odpowiada absorpcja w zakresie poniżej 400 cm^{-1}. Dlatego też w widmach IR rzadko rozpatruje się pasma drgań Y: ... H. Dla potwierdzenia obecności wiązania wodorowego korzysta się z drogi pośredniej. Utworzenie bowiem wiązania wodorowego przez atomy już włączone w wiązanie kowalencyjne osłabia moc tego wiązania i powoduje zmianę częstości absorpcji. Na przykład: jeżeli w cząsteczce występuje wolna grupa —OH, to drganiom ν_{OH} odpowiada pasmo przy około 3600 cm^{-1}. Gdy cząsteczki rozpatrywanego związku są zasocjowane na skutek utworzenia wiązania  , wówczas pasmo ν_{OH} występuje przy niższych liczbach falowych. Międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe może być tworzone przez cząsteczki tego samego związku (samoasocjacja) lub przez cząsteczki dwóch różnych związków (oddziaływanie rozpuszczalników protonowych, solwatacja). Cząsteczki zasocjowane w stanie stałym ulegają w roztworach częściowej dezasocjacji. Jeżeli cząsteczki rozpuszczalnika posiadają protony zdolne do utworzenia wiązania z cząsteczką substancji rozpuszczonej, pojawia się nowe wiązanie wodorowe, substancja rozpuszczona–rozpuszczalnik. Zmiana częstości rozpatrywanego pasma absorpcyjnego jest wynikiem wszystkich tych procesów wzajemnie się nakładających. Odróżnienie poszczególnych efektów jest trudne lub często

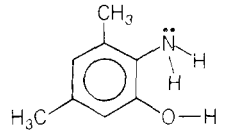


Rys. 2.18. Fragmenty widm nienasyconego sulfonu: *a*) widmo w stanie stałym (KBr) — obserwuje się pasmo $\nu_{=C-H}$ o dużej intensywności, przesunięte w kierunku mniejszych częstości na skutek asocjacji cząsteczek, spowodowanej wiązaniem wodorowym $SO_2 \ldots H-C=$; *b*) widmo w roztworze CCl_4 — na skutek dezasocjacji i zaniku wiązania wodorowego położenie pasma $\nu_{=C-H}$ przesuwa się a jego intensywność słabnie

niemożliwe, lecz zjawisko wykorzystywane jest w praktyce dla odróżnienia wiązania wewnątrzcząsteczkowego od wiązania międzycząsteczkowego. W przeciwieństwie do wiązań międzycząsteczkowych, w przypadku wiązania wewnątrzcząsteczkowego nie obserwuje się efektu rozpuszczalnika. Rysunek 2.18 ilustruje zmiany częstości i intensywności pasma $\nu_{\equiv C-H}$ obserwowane w widmie IR nienasyconego sulfonu, w przypadku gdy atom wodoru z wiązania $\equiv$C—H jest (rys. 2.18*a*) lub nie jest (rys. 2.18*b*) włączony w wiązanie międzycząsteczkowe. Położenie pasm absorpcyjnych w widmie cząsteczki posiadającej wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe nie ulega zmianie pod wpływem rozpuszczalników, ani na skutek zmiany stężenia roztworu. Natomiast położenie pasm jest silnie uzależnione od efektów sterycznych i indukcyjnych, w związku z czym stanowi dogodne kryterium w badaniach strukturalnych. Poniżej przedstawiono przykłady związków 2-(N,N-dimetyloamino)-3,5-dimetylofenolu i 2-amino-3,5-dimetylofenolu, których struktura stanowi o braku lub obecności wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego:



ν_{OH} 3275 cm^{-1} pochodzi od grupy OH włączonej w wiązanie wewnątrzcząsteczkowe N···H



ν_{OH} 3612 cm^{-1}
ν_{NH} 3473 cm^{-1}
obie częstości drgań świadczą o braku wiązania wewnątrzcząsteczkowego

Reasumując, o obecności lub braku wiązania wodorowego roztrzygają następujące kryteria charakteryzujące pasmo, odpowiadające drganiom wiązania, którego jeden z atomów jest włączony w wiązanie wodorowe:

1. Położenie pasm przesuwa się w kierunku niższych częstości. 2. Szerokość połówkowa pasma wzrasta. 3. Wzrasta intensywność pasma.	dla drgań rozciągających
1. Położenie pasma przesuwa się w kierunku wyższych częstości. 2. Intensywność pasma pozostaje prawie niezmieniona.	dla drgań deformacyjnych

Technika eksperymentalna

Widma w podczerwieni mogą być wykonywane dla substancji we wszystkich stanach skupienia. Jednakże analiza gazów, wymagająca pewnych specjalnych zabiegów, znajduje zastosowanie głównie w badaniach teoretycznych lub standardowych oznaczeniach mieszaniny gazów przemysłowych. Widma cieczy wykonuje się dla czystej cieczy lub po uprzednim jej rozcieńczeniu. Należy jednak pamiętać, że rozcieńczanie wprowadza dodatkowe zmiany, spowodowane oddziaływaniem między substancją rozpuszczoną a rozpuszczalnikiem oraz między cząsteczkami substancji rozpuszczanej. Przy interpretacji widma należy uwzględnić wpływ rozpuszczalnika. Dla cieczy lepkich i oleistych pożądane jest stosowanie rozcieńczeń ze względu na polepszenie rozdzielczości i ostrości pasm. Widma substancji krystalicznych wykonuje się w odpowiednim rozpuszczalniku. Przygotowanie stałych próbek wymaga zastosowania jednej z dwóch technik:

1) przygotowanie zawiesiny przez roztarcie kryształów (~ 20 mg) z kroplą oleju parafinowego (nujolu), z fluorowanymi węglowodorami (fluorolube) lub z heksachlorobutadienem,

2) przygotowanie przezroczystej tabletki przez sprasowanie pod ciśnieniem roztartego uprzednio kryształu (~ 1 mg) z drobno zmielonym, jednorodnym bromkiem potasowym.

W obu przypadkach uzyskuje się taki sam obraz widma substancji, stosowane bowiem rozproszenie nie narusza struktury kryształu. W widmach wykonanych w nujolu występują dodatkowo pasma własne oleju parafinowego. Wykonanie widma roztworu wymaga doboru odpowiedniego rozpuszczalnika. Na ogół nie stosuje się rozpuszczalników polarnych. Zastosowanie alkoholu wymaga doboru odpowiednich kuwet, nierozpuszczalnych w alkoholu i przepuszczających światło podczerwone. Zastosowanie rozpuszczalników polarnych jest również niewskazane, ze względu na możliwość oddziaływań z substancją badaną oraz dużą intensywność pasm własnych. Najbardziej pożądane jest zastosowanie rozpuszczalników niepolarnych, jednakże wiele związków nie ulega w nich rozpuszczeniu. Do najczęściej stosowanych rozpuszczalników należą: tetrachlorek węgla, chloroform i disiarczek węgla. Ich zaletą jest skupienie pasm własnych w niewielkich obszarach widma. Z tego względu szczególnie przydatne są tetrachlorek i disiarczek węgla,

Tabela 2.7

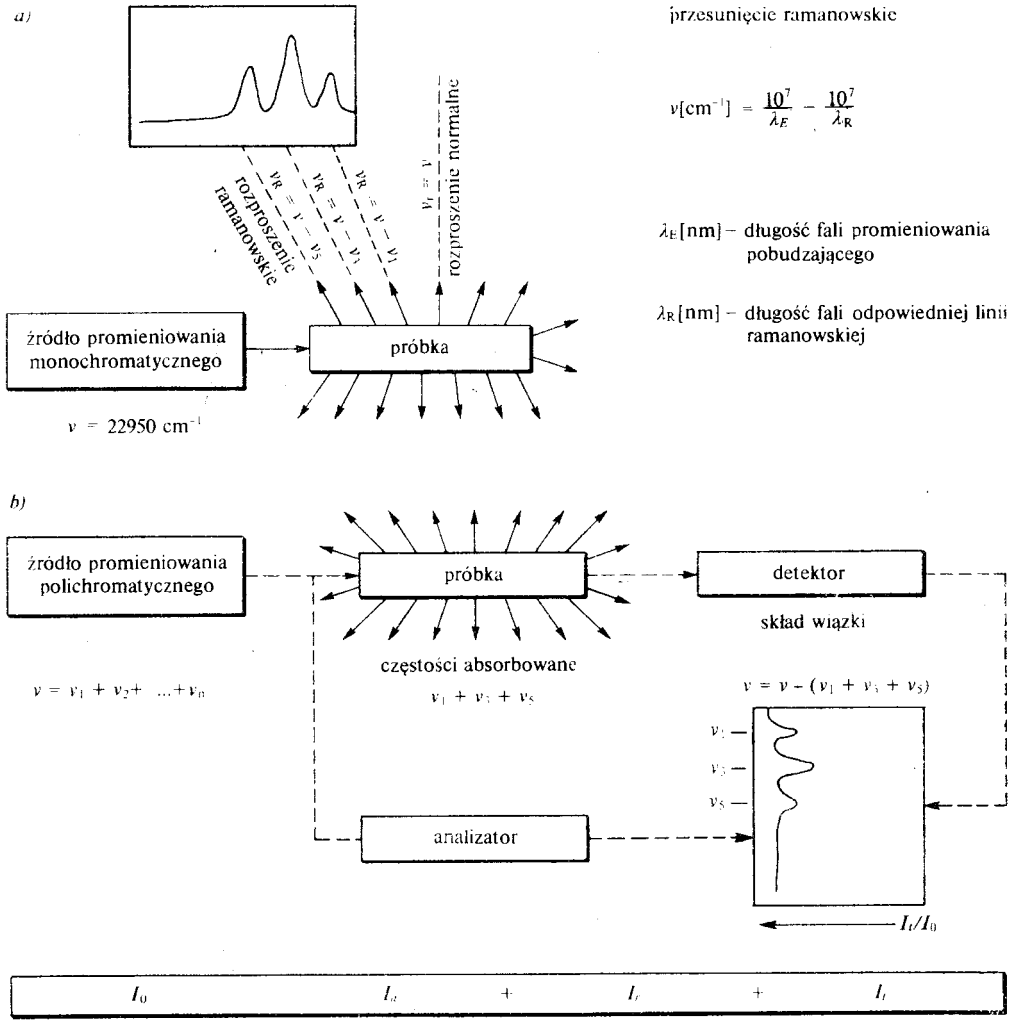
Obszary silnej absorpcji własnej rozpuszczalników stosowanych w spektroskopii w podczerwieni

Rozpuszczalnik	Obszary absorpcji [cm^{-1}]		
Disiarczek węgla	2200–2140	1595–1460	
Chloroform	3020–3000	1240–1200	805–605
Tetrachlorek węgla			820–720
Olej parafinowy	3100–2600	1500–1300	

natomiast chloroform wykazuje znacznie większą zdolność rozpuszczania. Jakkolwiek w stosowanych spektrometrach dwuwiązkowych widmo własne rozpuszczalnika ulega wykompensowaniu, to jednak obszary silnej absorpcji (podane w tab. 2.7) nie nadają się do interpretacji. Tę cechę rozpuszczalnika należy wziąć pod uwagę przy doborze właściwych warunków wykonywania widma.

2.3.3. Zastosowanie widm ramanowskich do analizy związków organicznych

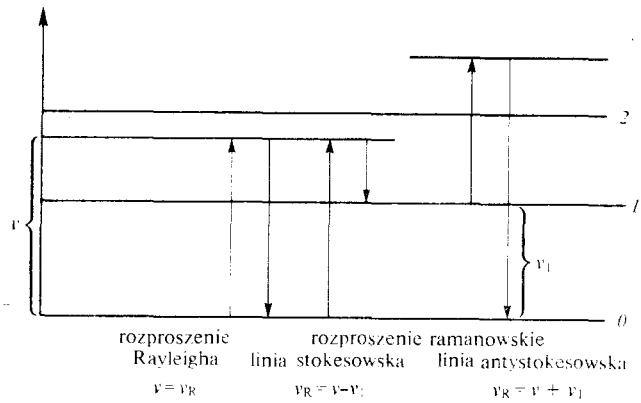
W wyniku absorpcji w podczerwieni następuje osłabienie intensywności promieniowania przechodzącego przez próbkę, rejestrowane w widmie w postaci spadku krzywej, obrazującej zależność stosunku I_t/I_0 od częstości promieniowania. Jednakże intensywność światła przechodzącego przez próbkę ulega osłabieniu nie tylko na skutek absorpcji promieniowania, lecz także w wyniku rozproszenia. Bilans natężenia promieniowania ilustruje rys. 2.19. Przy określaniu częstości absorpcji w punkcie odpowiadającym minimum wartości stosunku I_t/I_0 pomija się wartość I_r zakładając, że jest ona bardzo mała i jednakowa dla próbki i odnośnika. Konieczne jest tylko znalezienie w składzie wiązki wycho-



Rys. 2.19. Określenie częstości absorpcji na podstawie zmiany składu wiązki rozproszonej — widma Ramana (*a*), zmiany składu wiązki przepuszczonej — widma IR (*b*)

dzącej częstości brakujących $\nu_1, \ldots, \nu_3, \ldots, \nu_5, \ldots$, które zostały zaabsorbowane. Wiązka padająca na detektor ma teraz skład $\nu = \nu - (\nu_1 + \nu_3 + \nu_5)$ (rys. 2.19). Badanie składu widmowego światła rozproszonego wykazało, że jest on różny od składu światła padającego, co oznacza, że energia niektórych fotonów uległa zmianie. Badanie składu światła rozproszonego jest podstawą spektroskopii ramanowskiej. Absorpcja światła powoduje przeniesienie cząsteczki na wyższy poziom energetyczny, tj. do stanu pobudzonego. Stan ten jest krótkotrwały. Następuje wtórna emisja fotonu zaabsorbowanego, co pozwala cząsteczce wrócić do stanu równowagi. Emisja jak i rozproszenie odbywa się we wszystkich kierunkach w przestrzeni. Jeśli foton rozproszony ma taką samą wartość energii i częstość ν

jak foton pobudzający, to oznacza, że nastąpiło normalne rozproszenie, zwane *rozproszeniem Rayleigha* (rys. 2.19 i 2.20). Jeżeli jednak foton rozproszony ma energię pomniejszoną o energię odpowiadającą częstości absorpcji ν_1, to częstość promieniowania rozproszonego ν_R równa się różnicy $\nu - \nu_1$. Częstość ν_1 jest częstością linii ramanowskiej, zwanej *linią Stokesa*. Częstość promieniowania zaabsorbowanego oblicza się z różnicy $\nu - \nu_R = \nu_1$. Wartość ν_1, określana jako przesunięcie ramanowskie, odpowiada częstości absorpcji związanej z przeniesieniem cząsteczki na wyższy poziom oscylacyjny ($0 \rightarrow 1$) (rys. 2.20). Jeżeli źródło emituje promieniowanie monochromatyczne o częstości 22 950 cm^{-1} (lampa rtęciowa o $\lambda = 435{,}8$ nm), a w wiązce rozproszonej występuje promieniowanie o częstości 21 450 cm^{-1}, to ta zmiana częstości jest wynikiem zmniejszenia energii pojedyn-

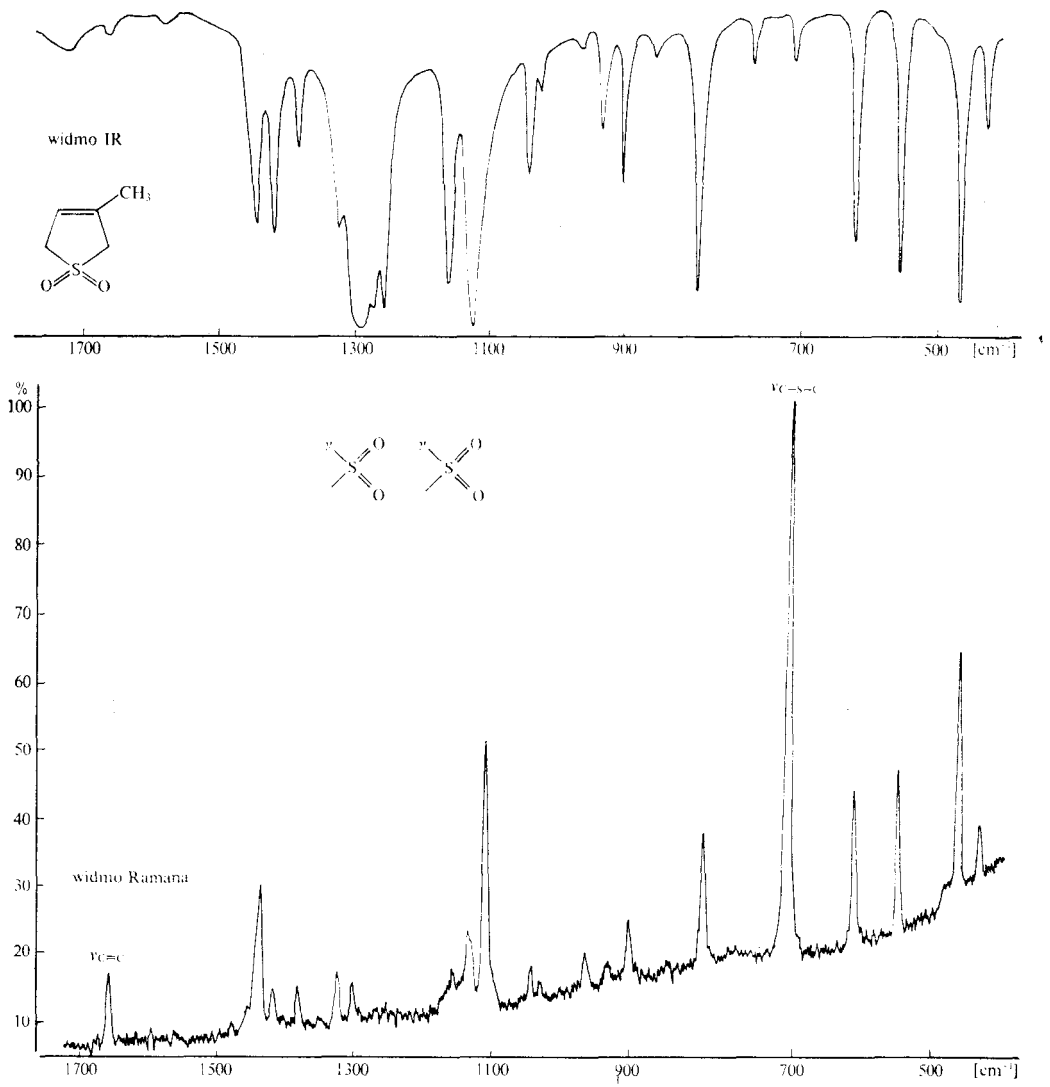


Rys. 2.20. Zmiany energii emitowanych fotonów

czego fotonu pobudzającego o energię (1500 cm^{-1}) potrzebną do przeniesienia cząsteczki na wyższy poziom oscylacyjny. Jest również możliwe, że energia fotonu ulegnie zwiększeniu w stosunku do energii fotonu pobudzającego o wartość równą energii przeniesienia cząsteczki na wyższy poziom oscylacyjny ($0 \rightarrow 1$). Przypadek ten odpowiada przeniesieniu cząsteczki nie z poziomu podstawowego, lecz z poziomu pobudzonego na wyższy poziom energetyczny, np. $1 \rightarrow 2$, a następnie powrotowi cząsteczki do stanu podstawowego (rys. 2.20). W temperaturze pokojowej większość cząsteczek znajduje się w stanie podstawowym, a tylko nieliczne na poziomach wyższych, toteż linia ramanowska o częstości $\nu + \nu_1$ (*linia antystokesowska*) charakteryzuje się małą intensywnością i nie jest tak przydatna do celów analitycznych jak linia stokesowska.

Widmo Ramana, podobnie jak widmo w podczerwieni, obrazuje zmiany energii oscylacyjnej, chociaż dla uzyskania każdego z nich wykorzystano odmienne zjawiska optyczne. Widmo Ramana i widmo w podczerwieni, mimo dużego podobieństwa, nie są jednak duplikatami (por. rys. 2.21), ponieważ każdy z tych rodzajów spektroskopii wprowadza swoiste ograniczenia absorpcji, noszące nazwę *reguł wyboru*. Absorpcja w podczerwieni wywołująca zmiany momentu dipolowego prowadzi do powstawania w widmie pasma o intensywności różnej od zera. Natomiast intensywność pasm Ramana zależy od zmiany polaryzowalności, to znaczy od zmiany symetrii chmury elektronowej. W polu elektrycznym, ze względu na anizotropię wiązania, dokonuje się zmiana momentu dipolowego, która może być różna w trzech wzajemnie prostopadłych kierunkach x, y, z. Intensyw-

ność pasm Ramana zależy właśnie od zmian polaryzowalności względem współrzędnych x, y, z. Widma Ramana stanowią swoiste uzupełnienie widm w podczerwieni, bowiem pasma charakteryzujące się niską intensywnością w podczerwieni mogą się pojawiać jako silne w widmach Ramana i odwrotnie. Ogólnie, gdy cząsteczka ma środek symetrii, drgania aktywne w podczerwieni są nieaktywne w widmach Ramana i na odwrót. Rysunek 2.21 ilustruje to zagadnienie. Niewidoczne w widmie IR pasmo $\nu_{-C=C-}$ pojawia się jako ostre maksimum w widmie Ramana. Silną intensywnością w widmie Ramana odznacza się pasmo drgań rozciągających wiązania C—S, prawie niewidoczne w widmie IR. I odwrotnie — pasmo rozciągających asymetrycznych drgań grupy SO_2, najbardziej intensywne, charakterystyczne pasmo IR, zatraca swą intensywność w widmie Ramana, podczas gdy pasmo drgań symetrycznych tej grupy pozostaje prawie jednakowe w obu rodzajach widm.



Rys. 2.21. Widmo IR i widmo Ramana 1,1-ditlenku 3-metylo-2,5-dihydrotiofenu

Informacje uzyskane z widm Ramana są identyczne z informacjami uzyskanymi z widm w podczerwieni, z tym, że w niektórych przypadkach widma Ramana są szczególnie użyteczne.

Podsumowując, można podstawy teoretyczne spektroskopii ramanowskiej ująć w następujące punkty:

1) absorpcji fotonu towarzyszy emisja;

2) energia fotonu emitowanego może być równa energii pobudzenia (rozproszenie normalne);

3) energia fotonu emitowanego może być pomniejszona o wartość energii potrzebnej do przeniesienia cząsteczki na wyższy poziom oscylacyjny ($0 \rightarrow 1$) (linia o niższej częstości);

4) energia fotonu emitowanego może być powiększona o wartość równą energii potrzebnej do przeniesienia cząsteczki na wyższy poziom oscylacyjny ($0 \rightarrow 1$) (linia o wyższej częstości);

5) intensywność pasm Ramana jest uzależniona od zmiany polaryzowalności związanej z symetrią układu.

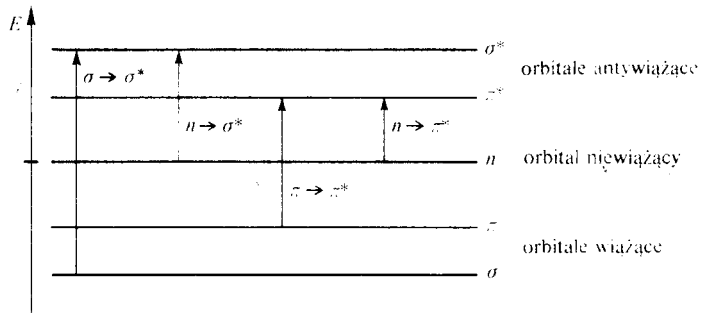
Technika eksperymentalna

Analizie ramanowskiej mogą być poddawane substancje stałe, ciecze i roztwory, przy czym kryteria doboru rozpuszczalników są zbliżone do omówionych dla widm w podczerwieni. Dodatnią cechą spektroskopii ramanowskiej jest możliwość korzystania z roztworów wodnych. Zastosowanie laserów jako monochromatycznego źródła światła, poza innymi korzyściami, pozwoliło również na pracę ze związkami barwnymi. Obecnie wymagana do analizy ilość próbki nie przekracza kilku miligramów, jednakże próbkom stawia się wysokie wymagania co do czystości, ze względu na to, że silna fluorescencja zanieczyszczeń podwyższa znacznie linię podstawową. Obszar badań rozciąga się na zakres od 4000 do 200 cm^{-1}, z tym, że pasma występujące pomiędzy 700 i 200 cm^{-1} są łatwiejsze do identyfikacji niż w widmach w podczerwieni.

2.4. SPEKTROSKOPIA W NADFIOLECIE I W ŚWIETLE WIDZIALNYM

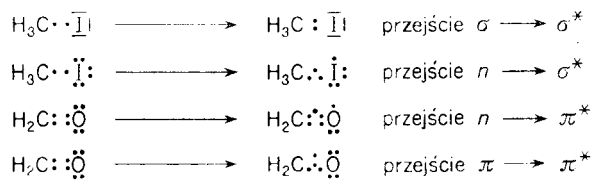
Zakres pomiaru tego rodzaju widm wynosi odpowiednio dla nadfioletu od 100 do około 360 nm i dla promieniowania widzialnego od 360 do około 800 nm, przy czym obszar od 100 do 200 nm nazywany jest *zakresem próżniowego nadfioletu*, a od 200 do 360 nm — *zakresem bliskiego nadfioletu*. Energia pochłaniana przez cząsteczki badanego związku przy długościach fali od 100 do 800 nm jest wystarczająca, aby spowodować przeniesienie elektronów z orbitalu obsadzonego w stanie podstawowym na orbital o wyższej energii. W związku z powyższym dział ten nazwano *spektroskopią elektronową*, a uzyskane widma stanowią *elektronowe widma absorpcyjne*. Wzbudzeniu elektronów towarzyszą zmiany oscylacji i rotacji, które w postaci struktury subtelnej mogą być obserwowane w widmie. Przeniesienie elektronów zachodzi z orbitalu niewiążącego n lub z orbitali wiążących σ albo π na orbital antywiążący σ^* lub π^*. Orbitale antywiążące oznaczane

są gwiazdką, a przejścia elektronowe zapisuje się następująco: $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $n \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$. Podane przejścia są ułożone w szeregu o malejącej energii, co wiąże się z kolejnością i odległościami poziomów energetycznych elektronów w cząsteczkach związków organicznych (rys. 2.22). W niektórych przypadkach kolejność przejść elektronowych może być nieco inna.



Rys. 2.22. Poziomy elektronowe w cząsteczkach związków organicznych

Biorąc pod uwagę struktury elektronowe cząsteczek, przejścia te można przedstawić na przykładach w następujący sposób:



Pasma absorpcji w nadfiolecie i w świetle widzialnym charakteryzuje się podając długości fal i molowe współczynniki ekstynkcji (patrz wzór 2.7) w punktach o największej intensywności pasma $-\lambda_{max}$ i ε_{max} (rys. 2.9). Nie mniej ważne jest także podanie rodzaju użytego rozpuszczalnika, np.: 4-cholesten-3-on UV: $\lambda_{max}^{metanol} = 241$ nm ($\varepsilon_{max} = 18\,000$), $\lambda_{max} = 314$ nm ($\varepsilon_{max} = 45$). Często zamiast wartości ε_{max} używa się wartości log ε_{max}. Rysując wykresy zależności molowego współczynnika ekstynkcji od długości fali, korzystniej jest stosować zależność $\log\varepsilon_{max}$ od λ, zwłaszcza wtedy, gdy dany związek posiada kilka pasm absorpcji znacznie różniących się wartościami ε_{max}, jak to ma miejsce w podanym przykładowo widmie 4-cholesten-3-onu.

Dla scharakteryzowania efektów wywoływanych wprowadzeniem do cząsteczki podstawników lub grup funkcyjnych albo zmianą rodzaju użytego rozpuszczalnika stosuje się następujące pojęcia:

chromofor — nienasycona grupa funkcyjna odpowiedzialna za absorpcję, np.: C=C, C=O, C=S, N=N, N=O, C_6H_5— itp.;

auksochrom — podstawnik lub nasycona grupa funkcyjna nie powodująca absorpcji powyżej 200 nm, która jednak po przyłączeniu do chromoforu zmienia położenie i intensywność pasma absorpcji, np.: alkil, —OH, —SH, —Cl itp.;

przesunięcie batochromowe — przesunięcie pasma absorpcji w kierunku fal dłuższych;

przesunięcie hipsochromowe — przesunięcie pasma absorpcji w kierunku fal krótszych;
efekt hiperchromowy — zwiększenie intensywności pasma;
efekt hipochromowy — zmniejszenie intensywności pasma.

2.4.1. Absorpcja związków alifatycznych

Alkany i cykloalkany

W węglowodorach nasyconych możliwe są tylko przejścia $\sigma \rightarrow \sigma^*$. Pasma absorpcji odpowiadające tym przejściom znajdują się w zakresie próżniowego nadfioletu. Dla przykładu — metan absorbuje przy 122 nm, etan przy 135 nm.

Niesprzężone alkeny, cykloalkeny i alkiny

Węglowodory z izolowanymi wiązaniami podwójnymi wykazują intensywne pasmo absorpcji odpowiadające przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$ w obszarze 150–200 nm. Należy nadmienić, że wiązania egzocykliczne względem dwu pierścieni mogą absorbować powyżej 200 nm. Podstawniki alkilowe przy wiązaniu podwójnym powodują przesunięcie batochromowe. W przypadku węglowodorów z izolowanymi wiązaniami potrójnymi obserwuje się pasma absorpcji dla przejścia $\pi \rightarrow \pi^*$ w zakresie 173–200 nm. Pasma te charakteryzują się niższą intensywnością w porównaniu z pasmami alkenów i cykloalkenów (tab. 2.8).

Tabela 2.8

Absorpcja niesprzężonych alkenów i alkinów

Związek	λ_{max}	ε_{max}	Rozpuszczalnik
Eten	162	10 000	pary
$R{-}CH{=}CH_2$	175	13 000	
$R^1{-}CH{=}CH{-}R^2$ *trans*	180	15 000	
$R^1{-}CH{=}CH{-}R^2$ *cis*	185	13 000	
$R_2C{=}CH_2$	187	8 000	
$R^1_2C{=}CHR^1$	190	11 500	
$R^1_2C{=}CR^1_2$	198	10 000	
Cykloheksen	183	7 600	
1,5-Heksadien	185	20 000	etanol
Etyn	173	6 000	pary
$R{-}C{\equiv}CH$	187	450	
$R^1{-}C{\equiv}C{-}R^2$	191	850	
Propyn	186,5	450	cykloheksan

Sprzężone alkeny, cykloalkeny i alkiny. Polieny i poliiny

Sprzężenie wiązań krotnych prowadzi do przesunięcia batochromowego pasm odpowiadających przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$ przy jednoczesnym wzroście ich natężenia. Jeżeli wiązanie podwójne w łańcuchu polienowym zastąpi się wiązaniem potrójnym, to położenie pasma ab-

sorpcji praktycznie nie ulega zmianie, natomiast zmniejsza się jego natężenie. Pasma absorpcji polienów i poliinów wykazują strukturę oscylacyjną. Sprzężone dieny cykliczne absorbują przy większej długości fali niż dieny liniowe, lecz natężenia ich pasm absorpcji są niższe. 1,2-Dimetylenocykloalkany także absorbują przy większych długościach fal niż dieny liniowe. Natężenia pasm absorpcji są wyższe niż w przypadku dienów cyklicznych (tab. 2.9).

Tabela 2.9

Absorpcja sprzężonych alkenów i alkinów

Związek	λ_{max}	ε_{max}	Rozpuszczalnik
1,3-Butadien	217	21 000	heksan
2,4-Heksadien	227	22 500	
1,3,5-Heksatrien	263	52 500	
2,4,6,8-Dekatetraen	310	76 500	
2,4-Heksadiin	227	360	
2,4,6-Oktatriin	207	135 000	
	306	120	
2,4,6,8-Dekatetrain	234	281 000	
	354	105	
3-Buten-1-in	227,5	7 760	
Cyklopentadien	239	3 400	
1,3-Cykloheksadien	256	8 000	
1,3-Cykloheptadien	248	7 400	
1,2-Dimetylenocyklobutan	237	9 750	
	246	10 000	
1,2-Dimetylenocyklopentan	248	10 000	
1,2-Dimetylenocykloheksan	220	10 000	
	249	10 500	

Związki zawierające heteroatomy z wolnymi parami elektronowymi, posiadające wiązania typu C—Ẍ

W widmach związków nasyconych tej grupy, bardziej długofalowe pasma absorpcji odpowiadają przejściom $n \rightarrow \sigma^*$. Oprócz tego mogą występować pasma krótkofalowe, odpowiadające przejściom $\sigma \rightarrow \sigma^*$. W przypadku związków nienasyconych, w których heteroatom jest przyłączony do wiązania krotnego, obserwuje się przesunięcie batochromowe pasma odpowiadającego przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$ (tab. 2.10). Największy wpływ wywierają atomy azotu i siarki, np.:

$CH_2{=}CH{-}S{-}CH_3$ $\quad \lambda_{max} = 228$ nm ($\varepsilon_{max} = 8000$)

$CH_2{=}CH{-}S{-}CH{=}CH_2$ $\quad \lambda_{max} = 255$ nm ($\varepsilon_{max} = 5000$)

Nasycone kwasy karboksylowe i ich pochodne

Związki należące do tej grupy charakteryzują się tym, że atom węgla grupy karbonylowej związany jest z heteroatomem mającym co najmniej jedną wolną parę elektronową. Dlatego też położenie pasm absorpcji zależy w dużej mierze od elektroujemności heteroatomu.

Tabela 2.10

Absorpcja związków nasyconych zawierających heteroatomy

Związek	λ_{max}	ε_{max}	$n \rightarrow \sigma^*$		Rozpuszczalnik
			λ_{max}	ε_{max}	
Chlorometan	150		173	200	pary
Bromometan			204	200	pary
Jodometan			259	400	heksan
Metanol	150		177	200	heksan
Metoksymetan	150		184	2520	pary
Oksiran	171	5600			pary
Tetrahydrofuran	172	2500	190	600	pary
Metyloamina	173		214	600	pary
Dietyloamina	187	2820			heptan
Trimetyloamina	199	3950	227	900	heksan
Azolidyna	196	2000			pary
1-(Butylotio)butan	210	1200	229		etanol
Etyloditioetan	202	2100	252	420	etanol
Etylotritioetan			260	1585	etanol
Tetrahydrotiofen	219	800	240	50	izooktan
Podchloryn etylu			260	32	CCl_4
			310	16	
Podbromin etylu			280	80	CCl_4
			340	32	

Tabela 2.11

Absorpcja niesprzężonych kwasów karboksylowych i ich pochodnych

Związek	$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
Kwas metanowy			205	45	ciecz
Kwas butanowy			207	74	woda
Octan etylu			204	60	woda
Formamid			205	160	ciecz
Acetamid			214		woda
Propionamid	175	7 000			heksan-EtCN
S-Kwas etanotiowy			219	160	
Bezwodnik octowy			225	47	izooktan
Chlorek acetylu			235	53	heksan
S-Wodorotiokarbonian O-etylu			299	40	woda
Diacetamid			330	5	
Sukcynoimid			260	89	eter
	191	15 000		—	MeCN
	—	—	243	90	etanol
Glutaroimid	217	9 000			etanol
N,N-Diacetylohydroksyloamina	222	5 400			etanol
N-Acetylomocznik	222	1 300			1m NaOH
3,3-Dimetylo-2-tiacyklopentanon	235	3 600			etanol
2,2,5-Trimetylo-5-heksen-6-laktam	237	7 200			
Acetoimidan etylu			260	12	metanol

Najbardziej charakterystyczne pasmo absorpcji, odpowiadające przejściu $n \rightarrow \pi^*$ w grupie karbonylowej, znajduje się w obszarze bliskiego nadfioletu i wykazuje niską wartość współczynnika ekstynkcji. Szereg związków o rosnących wartościach λ_{max} przedstawia się następująco: kwasy, estry, laktony < amidy, laktamy < bezwodniki kwasowe < chlorki kwasowe < imidy. W większości przypadków pasma absorpcji odpowiadające przejściom $\pi \rightarrow \pi^*$ i $n \rightarrow \pi^*$ znajdują się w obszarze próżniowego nadfioletu (tab. 2.11).

Nienasycone kwasy karboksylowe i ich pochodne

Sprzężenie grupy karbonylowej w kwasach karboksylowych i ich pochodnych wywołuje przesunięcie batochromowe pasma absorpcji odpowiadającego przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$ do obszaru bliskiego nadfioletu. W związku z tym intensywne pasmo absorpcji kwasów karboksylowych pojawia się w obszarze 200–230 nm, estrów i laktonów — 200–240 nm, amidów i laktamów — 200–220 nm. Laktamy mogą także dawać drugie pasmo absorpcji około 250 nm ($\varepsilon_{max} \sim 1000$). Dalsze przedłużanie sprzężenia powoduje wzrost przesunięcia batochromowego, co można stwierdzić na podstawie danych zamieszczonych w tab. 2.12.

Tabela 2.12

Absorpcja sprzężonych kwasów karboksylowych i ich pochodnych

Związek	λ_{max}	ε_{max}	Rozpuszczalnik
Kwas propenowy	200	10 000	
Kwas 2-metylopropenowy	210	—	
Kwas 2-butenowy	204	10 000	etanol
Kwas 2,4-heksadienowy *cis-trans*	257	17 000	
trans–trans	257	27 400	
Kwas 2,4,6-oktatrienowy	294	36 500	
Kwas 2,4,6,8-dekatetraenowy	327	48 700	
Kwas cykloheksylidenoetanowy	220	14 000	
Kwas 2-heptynowy	214	6 500	
Kwas maleinowy	210	11 750	
Kwas fumarowy	208	15 850	
2-Heksen-5-olid	205	10 700	etanol
2,5,5-Trimetylo-2-heksen-5-laktam	218	11 800	
Maleimid	216	13 500	etanol
	280†	440	
Bezwodnik maleinowy	208	8 000	izooktan
	290†	13	
2-Bromo-2-buten-4-olid	221	10 000	etanol

† Pasmo absorpcji odpowiada przejściu $n \rightarrow \pi^*$

Niesprzężone aldehydy i ketony

Dla grupy karbonylowej tych związków możliwe są trzy rodzaje przejść: $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ i $n \rightarrow \pi^*$. Najbardziej charakterystyczne jest pasmo *R*, odpowiadające przejściu $n \rightarrow \pi^*$, o wartości $\varepsilon_{max} < 100$. Ze wzrostem polarności rozpuszczalnika pasmo to ulega przesu-

Tabela 2.13

Absorpcja niesprzężonych aldehydów i ketonów

Związek	$n \rightarrow \pi^*$		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	
Metanal	295	10	pary
Etanal	293	16,6	pary
Propanon	279	14,8	heksan
	272	15	etanol
2,6-Dimetylo-4-heptanon	288	24	izooktan
2,2,4,4-Tetrametylo-3-pentanon	295	20	etanol
1,1,1-Trifluoropropanon	278	40	heptan
Cyklobutanon	281	19,2	izooktan
Cyklopentanon	300	19,1	izooktan
Cykloheksanon	290	15,8	izooktan
Cykloheptanon	292	18,6	izooktan

nięciu hipsochromowemu, natomiast w środowisku kwaśnym nie występuje (tab. 2.13). Położenia pasm absorpcji odpowiadających wymienionym przejściom są następujące:

$\pi \rightarrow \pi^*$	pasmo K	150–170 nm	$\varepsilon_{max} \sim 20\,000$
$n \rightarrow \sigma^*$		170–200 nm	$\varepsilon_{max} \sim 1000$
$n \rightarrow \pi^*$	pasmo R	270–300 nm	$\varepsilon_{max} \sim 20$

Sprzężone aldehydy i ketony

Obecność wiązania krotnego sprzężonego z grupą karbonylową powoduje przesunięcie batochromowe pasm absorpcji (pasmo K pojawia się w obszarze bliskiego nadfioletu). Przedłużanie sprzężenia powoduje dalszy wzrost przesunięcia batochromowego. Wzrost polarności rozpuszczalnika powoduje przesunięcie batochromowe pasma K ($\pi \rightarrow \pi^*$) i przesunięcie hipsochromowe pasma $R(n \rightarrow \pi^*)$. Chinony absorbują w zasadzie analogicznie jak sprzężone ketony (tab. 2.14).

Pochodne aldehydów i ketonów zawierające ugrupowanie C=N

Związki te wykazują charakterystyczną, intensywną absorpcję odpowiadającą przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$ (pasmo K). Położenie tego pasma zależy od rodzaju związku. Jedynie niektóre azometiny typu $R^1—CH=N—R^2$ wykazują pasmo absorpcji typowe dla przejścia $n \rightarrow \pi^*$ przy 240–250 nm ($\varepsilon_{max} \sim 100$). W przypadku pozostałych związków pasmo przejścia $n \rightarrow \pi^*$ jest zakryte przez silne pasmo K. Położenie i intensywność długofalowego pasma pochodnej aldehydu lub ketonu pozwala rozróżnić związki karbonylowe niesprzężone od związków sprzężonych (tab. 2.15).

Związki tiokarbonylowe (C=S). Tioestry, tioamidy, tioketony

Absorpcja tej grupy związków jest analogiczna do absorpcji związków karbonylowych. Pasma absorpcji są jednak położone w obszarze fal dłuższych. Bardzo często związki te absorbują intensywnie w zakresie 250–320 nm. Obserwuje się zarówno pasma przejść $\pi \rightarrow \pi^*$, jak i przejść $n \rightarrow \pi^*$ (tab. 2.16).

Tabela 2.14

Absorpcja sprzężonych aldehydów i ketonów

Związek	$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
Propenal	210	11 500	315	14	
2-Butenal	217	16 000	321	19	
2-Etylo-2-heksenal	229	10 650	313	27	
2,4-Heksadienal	263	27 000			
Butenon			324	24	
3-Metylo-3-buten-2-on	218	8 300	319	27	
3-Penten-2-on	224	9 750	314	38	
4-Metylo-3-penten-2-on	235	14 000	314	60	
2-Cykloheksen-1-on	224	10 300			
Butynon	215	5 000			
2,5-Heptadien-4-on	245	16 000			
3-Heksen-2,5-dion (*Z*)	223	6 600	282	170	
(*E*)	228	14 400	324	70	
2,5-Cykloheksadien-1,4-dion	240	19 500	456	20	heksan
	276	340			
	—	—	437	17	etanol
	278	1 000			
	245	25 000	425	25	woda
	295	500			
3,5-Cykloheksadien-1,2-dion	260	1 300	590	30	CCl_4
	375	1 700			
	—	—	580	30	eter
	385	1 590			
	276	2 000	—	—	etanol
	387	795			

Absorpcja pochodnych i aldehydów i ketonów

Tabela 2.15

Związek (pochodna)	Niesprzężone		Sprzężone	
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}
Oksym	190–220	ok. 5 000	ok. 235	ok. 17 000
Semikarbazon	225–230	ok. 11 000	ok. 265	ok. 23 000
Tiosemikarbazon	ok. 230	ok. 7 000	ok. 245	ok. 10 000
	ok. 280	ok. 20 000	ok. 300	ok. 27 000
2,4-Dinitrofenylohydrazon	ok. 365	ok. 25 000	ok. 385	ok. 30 000
Związki typu $R^1_2C{=}N{-}R^1$			205–220	
Oksym propanonu	190	5 000		
Oksym etanalu	190	5 000		
Semikarbazon 3-cykloheksen-1-onu	229	12 350		
Semikarbazon 2-cykloheksen-1-onu			263	16 460
2,4-Dinitrofenylohydrazon-3-cykloheksen-1-onu	369	18 700		
Azyna propanonu	217	2 950		
Azyna butanalu	205	13 000		
N-[(*E*)-2-butenylideno]butyloamina			220	23 000

Tabela 2.16

Absorpcja tiozwiązków

Związek	$n \rightarrow \pi^*$		inne		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
S-Kwas etanotiowy	245	260			woda
Etanoditian etylu	460	—	305	—	heptan
Propanoditian metylu			205	2 850	cykloheksan
			305	2 500	
Etanotioamid	358	18	268	—	eter
	325	—	265	—	etanol
N-Etyloetanotioamid	326	5	264	1 260	etanol
Tiomocznik			238	12 600	woda
N-Metylotiomocznik			235	12 000	woda
N,N,N',N'-Tetrametylotiomocznik			256	17 000	
N,N-Dimetyloditiokarbamian etylu			248	8 500	
			274	11 000	
Tritiokarbonian dietylu	432	35	238	4 000	
			306	19 400	
1,3-Ditiolano-2-tion	458	73	293	12 650	
			312	14 780	
1,3-Ditiolo-2-tion			229	8 700	
			276	1 440	
			362	14 700	
Cykloheksanotion	504	5			
5α-Androstano-17-tion	492	13	239	8 700	dioksan

Cyjanki alkilowe (nitryle, —C≡N)

Niesprzężone nitryle absorbują w zakresie próżniowego nadfioletu ($\lambda_{max} < 160$ nm), natomiast sprzężone — w zakresie 205–230 nm. W przypadku sprzężenia z wiązaniem podwójnym ε_{max} wynosi około 10 000, natomiast przy sprzężeniu z wiązaniem potrójnym — około 100. Dla układów sprzężonych zawierających wiązania potrójne obserwuje się strukturę oscylacyjną pasm absorpcji. Przedłużanie sprzężenia powoduje wzrost przesunięcia batochromowego (tab. 2.17).

Związki 1,2-dikarbonylowe i ich pochodne

Nie enolizujące α-diketony, α-ketoaldehydy i glioksal wykazują zazwyczaj w bliskim nadfiolecie dwa pasma absorpcji o niskiej ekstynkcji, odpowiadające przejściom $n \rightarrow \pi^*$. Pierwsze pasmo leży często w obszarze 265–290 nm, natomiast drugie w obszarze 415–450 nm. Położenie długofalowego pasma absorpcji i jego ekstynkcja zależą w znacznym

Tabela 2.17

Absorpcja cyjanków

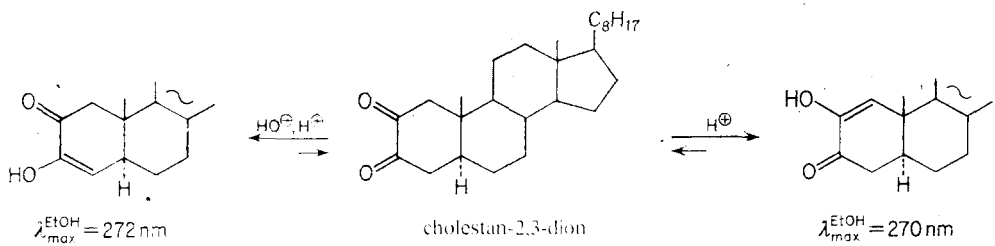
Związek	$\pi \rightarrow \pi^*$		Inne		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
Cyjanek metylu	200	—			
Cyjanek etenylu	203	6 200			etanol
1-Cyjano-1-cykloheksen	211	11 000			
Cyjanek etynylu	218	115			
	228	82			pentan
Cyjanek etenylenu (*Z*)	220	15 900	258	9	etanol
(*E*)	220	13 800	292	4	etanol
Cyjanek etynylenu	228	205			pentan
	239	220			
	253	165			
	267	92			
	285	7			
Cyjanek butadiinylenu	249	90			pentan
	263	161			
	279	224			
	297	191			
	317	89			
	340	4			

Tabela 2.18

Absorpcja związków α-dikarbonylowych i ich pochodnych

Związek	$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
Etanodial			303	2	heksan
			464	3,5	
			268	5,7	woda
			450	—	
2-Oksopropanal			285	20	eter
			440	14	
			283	27	woda
Butanodion			224	29	heksan
			274	18	
			422	22	
2,2,5,5-Tetrametylo-3,4-heksanodion			365	21	etanol
Kwas 2-oksopropanowy			318	20	woda, pH 7,0
			330	20	
Cyjanek acetylu			309	—	izooktan
			304	—	CH_3CN
Chlorek oksalilu			320	25	
Dioksym etanodialu	236	17 600			etanol
Dioksym butanodionu	227	18 000			etanol

stopniu od koplanarności obu grup karbonylowych (najniższe wartości λ_{max} obserwuje się dla kąta około 90°, najwyższe dla kątów około 0° i 180°). Należy nadmienić, że proste alifatyczne związki dikarbonylowe występują przeważnie w konformacji *s-trans*. α-Ketokwasy i ich pochodne wykazują jedno lub kilka pasm o małym natężeniu około 300 nm. Oksymy ketoaldehydów i diketonów absorbują silnie około 230 nm (pasmo $\pi \rightarrow \pi^*$). Cykliczne 1,2-diketony z atomem wodoru przy węglu α występują w formie enolowej (tab. 2.18). Położenie i natężenie pasm absorpcji tych związków odpowiada przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$ w układzie sprzężonym, np.:



$\lambda_{max}^{EtOH} = 272$ nm — cholestan-2,3-dion — $\lambda_{max}^{EtOH} = 270$ nm

Związki 1,3-dikarbonylowe

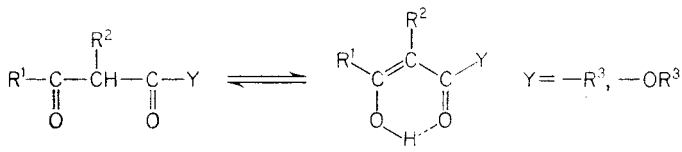
W przypadku braku przeszkód sterycznych łańcuchowe związki 1,3-dikarbonylowe z atomem wodoru przy węglu α (względem obu grup karbonylowych) ulegają enolizacji. Wyjątek stanowią kwas malonowy i jego pochodne. Forma enolowa dominuje w rozpuszczalnikach niepolarnych (stabilizacja enolu wskutek wytworzenia wewnątrzcząsteczko-

Tabela 2.19

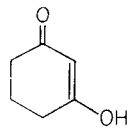
Absorpcja związków β-dikarbonylowych

Związek	Rozpuszczalniki				
	heksan	eter	etanol	woda	
Acetylooctan etylu	244	244	246	255	λ_{max}
	8 100	5 100	1 900	120	ε_{max}
	51	32	12	—	% enolu
Benzoilooctan etylu		242	242	242	λ_{max}
	—	7 100	9 600	10 500	ε_{max}
		285	285	285	λ_{max}
		8 200	4 700	1 275	ε_{max}
		52,5	29,2	1	% enolu
2,4-Pentanodion	269		273	277	λ_{max}
	12 100	—	10 500	1 900	ε_{max}
	96		84	15	% enolu
1-Fenylo-1,3-butanodion	246	245	245,5	249,5	λ_{max}
	5 700	6 000	6 000	10 300	ε_{max}
	306	309	310,5	310	λ_{max}
	14 800	14 700	13 800	5 500	ε_{max}
	99,2	98,1	94	32,5	% enolu

wego wiązania wodorowego), natomiast ketonowa w rozpuszczalnikach polarnych (solwatacja ketonu przez cząsteczki rozpuszczalnika). Równowaga obu form znajduje odzwierciedlenie w widmie (tab. 2.19).



Cykliczne β-diketony i β-ketoaldehydy nawet w rozpuszczalnikach polarnych występują prawie wyłącznie w postaci enolowej. Tworzenie jonu enolanowego w roztworach alkalicznych powoduje przesunięcie batochromowe pasma $\pi \rightarrow \pi^*$ do zakresu 270–300 nm, zarówno w przypadku cyklicznych jak i łańcuchowych związków 1,3-dikarbonylowych.



1,3-cykloheksanodion

$\lambda_{max}^{EtOH} = 253\,nm$ $(\varepsilon_{max} = 22\,000)$

$CH_3—CO—CH=C(OH)—CH_3$ 2,4-pentanodion

$\lambda_{max}^{C_6H_{12}} = 272\,nm (\varepsilon_{max} = 8700)$ $\lambda_{max}^{5m\ NaOH} = 293\,nm (\varepsilon_{max} = 22\,000)$

Związki zawierające wiązanie N=N (azozwiązki)

W związkach tego typu występują pasma absorpcji odpowiadające przejściom $\pi \rightarrow \pi^*$ i $n \rightarrow \pi^*$. Pasma $\pi \rightarrow \pi^*$ azozwiązków alifatycznych leżą w próżniowym nadfiolecie, natomiast pasma $n \rightarrow \pi^*$ występują przy około 350 nm ($\varepsilon_{max} < 30$). Sprzężenie wiązania N=N powoduje przesunięcie batochromowe pasma absorpcji. Położenie pasm absorpcji w układach cyklicznych zależy w znacznej mierze od wielkości pierścienia (tab. 2.20).

Tabela 2.20

Absorpcja azozwiązków

Związek	λ_{max}	ε_{max}	Rozpuszczalnik
Azometan	340	4,5	etanol
1,1'-Dicyjanoazocykloheksan	350	10	
1,1'-Dimetyloazoetan	364	20	styren
Heksafluoroazometan	360	1,6	
Azodikarboksylan dietylu	405	36	

Związki zawierające ugrupowanie N=O i N—O

W związkach zawierających wymienione wyżej ugrupowania możliwe są dwa rodzaje przejść: $\pi \rightarrow \pi^*$ i $n \rightarrow \pi^*$. Azotany alkilowe wykazują typowy punkt przegięcia około 270 nm, odpowiadający przejściu $n \rightarrow \pi^*$. Nitroalkany absorbują silnie w obszarze około

210 nm (przejście $\pi \rightarrow \pi^*$). Pasmo przejścia $n \rightarrow \pi^*$ znajduje się około 280 nm. W sprzężonych związkach nitrowych obserwuje się silne przesunięcie batochromowe pasma odpowiadającego przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$. Wzrost polarności rozpuszczalnika wywołuje przesunięcie hipsochromowe pasma $n \rightarrow \pi^*$. Alifatyczne N-nitroaminy pochłaniają silnie przy około 240 nm, pasmo odpowiada przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$. Związki C-nitrozowe wykazują pasmo absorpcji przejścia $n \rightarrow \pi^*$ w zakresie zbliżonym do położenia pasma absorpcji trój-

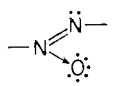
Tabela 2.21

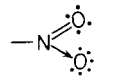
Absorpcja azotanów, nitrozwiązków, azoksyzwiązków, azotynów i nitrozozwiązków

Chromofor	Związek	$\pi \rightarrow \pi^*$		$n \rightarrow \pi^*$		Rozpuszczalnik
		λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
—O—NO_2	azotan etylu			270†	12	dioksan
—N—NO_2	N-nitroetyloamina	229	28 300			etanol
	N-nitrodimetyloamina	240	6 300			dioksan
		238	8 000			woda
—C—NO_2	nitroetan			277	19,8	heptan
	nitrometan dimer			275	15	heksan
—C=C—NO_2	1-nitropropen	235	9 800			etanol
	1-nitro-1,3-pentadien	298	12 500			
—N=N— ↓ O	azoksymetan	217	7 250	274	44	etanol
—O—NO	azotyn butylu	222	1 700	356††	87	heksan
		218	1 050	357††	45	etanol
	azotyn *tert*-butylu			352††	41	eter
				380	69	—
—N—NO	N-nitrozodimetyloamina	232	5 900	361††	125	cykloheksan
		231	7 000	346	100	etanol
	N-hydroksy-N-nitrozometyloamina	244	8 000			0,05m NaOH
		230	—			H_2O, $H^{\oplus}$
	N-butanoilo-N-nitrozometyloamina	241	7 950	408	80	
—C—NO	2-metylo-2-nitrozopropan			300	100	eter
				665	20	
	trifluoronitrozometan			270	1,8	pary
				693	23,8	
	nitrozometan					
	cis-dimer	269	10 000			etanol
	trans-dimer	283	10 200			etanol

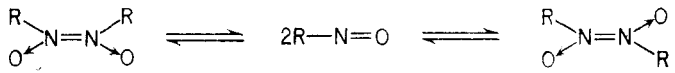
† Punkt przegięcia.
†† Struktura subtelna, grupa pasm.

tlenku azotu N_2O_3 (λ_{max} = 662 nm, ε_{max} = 20), przy czym dimeryczne nitrozozwiązki pochłaniają silnie przy około 270 nm (przejście $\pi \rightarrow \pi^*$). Pasmo przejścia $n \rightarrow \pi^*$ alifatycznych azotynów i N-nitrozoamin leży około 360 nm. Wykazują one poza tym silne pasmo przejścia $\pi \rightarrow \pi^*$ w obszarze 220–240 nm. N-Nitrozoamidy absorbują podobnie jak N-nitrozoaminy, lecz przy większych długościach fal. Alifatyczne azoksyzwiązki wykazują w bliskim nadfiolecie dwa pasma absorpcji. Krótkofalowe pasmo odpowiada przejściu $\pi \rightarrow \pi^*$, natomiast długofalowe — przejściu $n \rightarrow \pi^*$ (tab. 2.21). Absorpcja tych związków przypomina absorpcję związków C-nitrowych, ze względu na podobną strukturę elektronową chromoforu:


grupa azoksy


grupa nitrowa

Poniżej przedstawione są struktury elektronowe C-nitrozozwiązków w postaci monomerycznej i dimerycznej:


cis-dimer monomer *trans*-dimer

Związki zawierające wiązanie między atomami siarki i tlenu

Nasycone alifatyczne sulfotlenki absorbują około 210 nm, a pasmo odpowiada przejściu $n \rightarrow \pi^*$. Wzrost polarności rozpuszczalnika wywołuje przesunięcie hipsochromowe. Sprzężone sulfotlenki wykazują natomiast pasmo absorpcji przy około 230 nm. Nasycone sulfony nie absorbują w zakresie bliskiego nadfioletu, sulfony α,β-nienasycone wykazują pasmo około 210 nm. Niżej podano absorpcję kilku typowych związków:

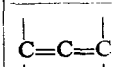
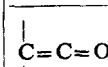
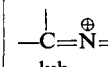
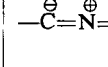
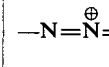
sulfotlenek metylowo-cykloheksylowy	λ_{max}^{EtOH} = 210 nm(ε_{max} = 1500)
sulfotlenek metylowo-winylowy	λ_{max}^{EtOH} = 229 nm(ε_{max} = 2100)
sulfon dimetylowy	λ_{max} < 180 nm
sulfon metylowo-winylowy	λ_{max}^{EtOH} = 273 nm(ε_{max} = 10)

Układy skumulowanych wiązań podwójnych A=B=D (alleny, keteny, karbodiimidy, izotiocyjaniany, azydki, związki diazowe)

Węglowodory zawierające układ dwu skumulowanych wiązań podwójnych wykazują charakterystyczną absorpcję związaną z przejściem $\pi \rightarrow \pi^*$ w obszarze 220–230 nm. Układy skumulowane zawierające heteroatomy z wolnymi parami elektronowymi wykazują także bardziej długofalowe pasmo odpowiadające prawdopodobnie przejściu $n \rightarrow \pi^*$, charakteryzujące się niską wartością współczynnika ekstynkcji (ε_{max} < 30). Wydłużanie układu skumulowanego powoduje przesunięcie batochromowe pasm absorpcji. Pojawienie się sprzężenia wywołuje także przesunięcie batochromowe pasma $\pi \rightarrow \pi^*$ z jednoczesnym podwyższeniem natężenia (tab. 2.22).

Tabela 2.22

Absorpcja związków ze skumulowanymi wiązaniami podwójnymi

Chromofor	Związek	λ_{max}	ε_{max}	Rozpuszczalnik
	1,2-pentadien	227	630	
	butatrien	228	12 580	CH_3CN
		438	14	
	dimetyloketen	235	316	pary
		380	10	
	dietyloketen	227	360	heksan
		375	20	
—N=C=N—	dietylokarbodiimid	230	200	
		270	25	
—N=C=S	izotiocyjanian etylu	249	2 570	
	5-izotiocyjaniano-5α-cholestan-3-on	248	1 440	etanol
		288	150	
	diazooctan etylu	247	12 100	CH_2Cl_2
		247	13 540	etanol
	1-diazo-3,3-dimetylo-2-butanon	251	6 840	CH_2Cl_2
		247	4 600	woda
		275	6 600	
	1-diazo-1,3,3-trimetylo-2-butanon	247	1 360	cykloheksan
		290	970	
lub		247	1 230	etanol
		302	1 300	
	diazometan	380	3	pary
		408	3	
		435	3	
	diazoetan	435	3	pary
		477	3	
	izodiazometan	250	22	
	azydek etylu	287	20	etanol
	2-azydobutan	216	316	metanol
		290	22	

2.4.2. Absorpcja związków aromatycznych

Benzen i jego pochodne

Benzen wykazuje trzy pasma absorpcji związane z przejściami $\pi \rightarrow \pi^*$. Najbardziej krótkofalowe pasmo znajduje się przy około 180 nm i bywa oznaczane jako pasmo E_1, na-

Tabela 2.23

Absorpcja pochodnych benzenu z podstawnikiem nie zawierającym elektronów π

C_6H_5—X X=	$\pi \rightarrow \pi^*$, E_2		$\pi \rightarrow \pi^*$, B		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
—H	198	8 000	255	200	heksan
—$NH_3^{\oplus}$	203	7 500	254	160	H_2O, $H^{\oplus}$
—I	231	12 000	258	800	heksan
—C_2H_5	206	—	259	170	
—$C(CH_3)_3$	206	9 000	260	300	heptan
—CH_3	205	8 100	262	300	heptan
—Br	215	9 000	265	300	heptan
—Cl	215	8 000	265	300	heptan
—F	201	7 300	267	1 200	heptan
—CCl_3	224	7 000	268	600	heptan
—SH	236	10 000	269	700	heksan
—S(=O)—C_6H_5	232	14 000	262	2 400	etanol
—S—C_6H_5	238	16 000			
—OH	213	6 000	270	1 800	heptan
—OCH_3	220	8 000	272	1 800	heptan
—O—C_6H_5	255	11 000	272	2 000	cykloheksan
—NH_2	233	8 000	285	1 700	heptan
—$O^{\ominus}$	235	9 400	287	2 600	H_2O, $HO^{\ominus}$
—NH—CH_3	238	14 000	288	1 800	heptan
—C_6H_5	246	20 000	zakryte		etanol

stępne znajduje się przy około 200 nm — pasmo E_2. Pasmo długofalowe o najniższej ekstynkcji leży przy 256 nm i oznaczane jest jako pasmo *B* (*pasmo benzenoidowe*). Pasmo to wykazuje wyraźną strukturę oscylacyjną. Wprowadzenie podstawników do pierścienia benzenowego powoduje zmiany zależne od ich natury (tab. 2.23). W przypadku gdy wprowadzony podstawnik, zawierający wiązanie krotne i wolne pary elektronowe, wykazuje absorpcję przy dość dużej długości fali (np.: C=O, NO_2 itp.), uwidacznia się sprzężenie z pierścieniem benzenowym. Pasmo $n \rightarrow \pi^*$ ulega wówczas przesunięciu batochromowemu i jest wyraźnie widoczne (tab. 2.24).

Węglowodory aromatyczne

Węglowodory aromatyczne ze skondensowanymi pierścieniami wykazują zasadniczo trzy pasma absorpcji o różnym natężeniu i różnej strukturze oscylacyjnej. Ze wzrostem liczby skondensowanych pierścieni obserwuje się wzrost przesunięcia batochromowego wszystkich pasm. Wprowadzenie podstawników alkilowych do tych związków wywiera niewielki wpływ na wygląd ich widm, silniej wpływają natomiast podstawniki z wiązaniami krotnymi lub wolnymi parami elektronowymi. Pozostałe typy węglowodorów aromatycznych mają widma bardzo podobne do widma benzenu. Jedynie w szeregu *para*-podstawionych polifenyli obserwuje się dość znaczny efekt batochromowy pasma *B* (tab. 2.25).

Tabela 2.24

Absorpcja pochodnych benzenu z podstawnikiem zawierającym elektrony π

C_6H_5—X X=	$\pi \rightarrow \pi^*$, E_2		$\pi \rightarrow \pi^*$, B		$n \rightarrow \pi^*$		Rozpuszczalnik
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	
—N=C			262	251			heptan
—C≡N	225	12 000	274	600	310	—	heptan
—CO—OCH_3	229	12 000	277	900			heptan
—CO—OH	230	10 000	270	800			woda
—C≡CH	236	12 500	278	650			heksan
—CO—CH_3	240	13 000	278	1 100	319	50	etanol
—CO—H	244	15 000	280	1 500	328	20	etanol
—CH=CH_2	245	13 000	282	800			heptan
—C_6H_5	246	20 000					etanol
—CO—CH=CH_2	248	10 500					
—N_3	250	10 000			330	63	etanol
—CO—C_6H_5	252	20 000			325	180	etanol
—NO_2	252	10 000	280	1 000	330	125	heksan
—CO—C≡CH	265	14 500					
—N=C=S	269	11 000					izooktan
—CH=CH—CHO	279	25 000					heptan
—CH=CH—C_6H_5(*E*)	295	28 000					etanol
—CH=CH—NO_2	300	17 000					heptan
—N=O			284	6 600	308	3 020	etanol
—N=N—C_6H_5 (*E*)	319	20 000			445	300	
—CS—C_6H_5					599	650	

Tabela 2.25

Absorpcja węglowodorów aromatycznych o skondensowanych pierścieniach

Związek	$\pi \rightarrow \pi^*$, E_1		$\pi \rightarrow \pi^*$, E_2		$\pi \rightarrow \pi^*$, B	
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}
Benzen	184	60 000	198	8 000	255	200
Bifenyl			246	20 000		
Naftalen	221	133 000	286	9 300	312	289
Antracen	256	180 000	375	9 000		
Fenantren	252	50 000	295	12 600	330	790
Naftacen			480	11 000		
Pentacen			580	12 600		

Sześcioczłonowe heterocykliczne związki aromatyczne

Związki te wykazują absorpcję podobną do węglowodorów aromatycznych o tej samej ilości pierścieni, z tym, że odpowiadające sobie pasma absorpcji mogą różnić się położeniem lub ekstynkcją (tab. 2.26).

Tabela 2.26

Absorpcja heterocyklicznych związków aromatycznych z heteroatomem w pierścieniu sześcioczłonowym

Związek	$\pi \rightarrow \pi^*$, E_1		$\pi \rightarrow \pi^*$, E_2		$\pi \rightarrow \pi^*$, B		Inne	
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}
Benzen	184	60 000	198	8 000	255	200		
Pirydyna			195	6 000	256	1 860	281	—
Pirazyna					258	5 620	313	794
Pirymidyna†					244	3 160	267	316
Pirydazyna					250	1 120	341	282
1,3,5-Triazyna					222	146	272	881
Naftalen	221	133 000	286	9 300	312	289		
Chinolina	228	40 000	270	3 160	310	2 500		
Izochinolina	218	63 000	265	4 170	313	1 800		
Ftalazyna	212	59 500	259	4 100	296	795	357	54
Chinoksalina	232	32 100	304	4 830	345	554		
Antracen	256	180 000	375	9 000				
Akrydyna††	250	200 000	358	10 000				
Fenazyna††	250	120 000	370	15 000				

† Widmo wykonano w wodzie.

†† Widmo wykonano w etanolu, pozostałe widma wykonano w cykloheksanie bądź w heksanie.

Pięcioczłonowe heterocykliczne związki aromatyczne

Związki tego typu wykazują zazwyczaj dwa pasma absorpcji leżące w bliskim nadfiolecie. Pierwsze z nich znajduje się przy około 200–240 nm i charakteryzuje się wysokim natężeniem, drugie natomiast, występujące w obszarze bardziej długofalowym, jest pasmem o niskim natężeniu (tab. 2.27).

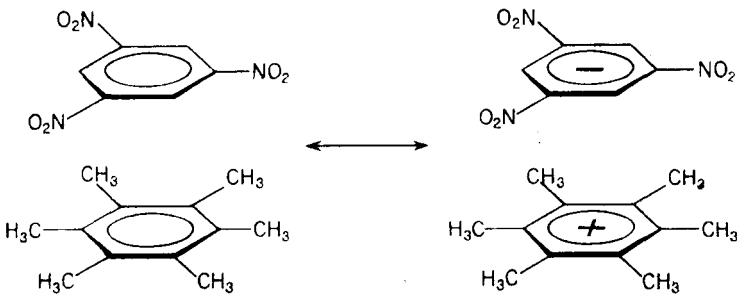
Tabela 2.27

Absorpcja heterocyklicznych związków aromatycznych z heteroatomem w pierścieniu pięcioczłonowym

Związek	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	Rozpuszczalnik
Cyklopentadien	200	10 000	239	3 400	heksan
Furan	200	10 000			heksan
Pirol	210	15 800	350	300	heksan
Tiofen	235	4 500	—	—	heksan
	—	—	323	26 300	cykloheksan
Oksazol			303	30 200	cykloheksan
Imidazol	210	5 000	250	60	etanol
Tiazol	240	4 000	—	—	etanol
	—	—	321	41 700	cykloheksan
Pirazol	214	3 160			etanol
1,2,3-Triazol	210	3 980			etanol
Indol	215	25 000	265	6 300	heksan
Karbazol	242	24 000	291	19 000	heksan

2.4.3. Kompleksy elektronowo-donorowo-akceptorowe — EDA

Stosowana również nazwa *kompleksy z przeniesieniem ładunku* pochodzi stąd, że kompleks opisywany jest zgodnie z teorią rezonansu za pomocą struktur rezonansowych, wśród których znajduje się postać z elektronem przeniesionym od donora do akceptora. Donorami w takich przypadkach są cząsteczki bogate w elektrony, akceptorami — cząsteczki ubogie w elektrony. Używana także nazwa *kompleks π* wynika z faktu, że bardzo często przynajmniej jeden ze składników kompleksu zawiera układ elektronów π. Przykładem takiego kompleksu może być połączenie 1,3,5-trinitrobenzenu z heksametylobenzenem o t.t. 174°C:



Kompleksy te absorbują w zakresie fal dłuższych niż tworzące je składniki. Na przykład bezbarwny benzen z bezbarwnym tetracyjanoetylenem tworzy kompleks o barwie pomarańczowej. Podobne kompleksy tworzy jod z alkanami, alkenami, węglowodorami aromatycznymi, alkoholami, eterami itp. (tab. 2.28). Przejścia elektronowe w tego typu związkach noszą nazwę *przejść z przeniesieniem ładunku — przejść CT* (ang. *charge*

Tabela 2.28

Absorpcja kompleksów CT

Z. I_2 Z=	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}	Rozpuszczalnik
Metanol	243	8 300	440	980	CCl_4
Etanol	243	10 700	443	1 070	CCl_4
Etoksyetan	249	4 700	468	870	CCl_4
1,4-Dimetoksybenzen	404	1 300	510	1 200	CCl_4
Pirydyna	417	1 400			CCl_4
Z. $(CN)_2C=C(CN)_2$ Z=	λ_{max}		ε_{max}		Rozpuszczalnik
Benzen	384		3 570		CH_2Cl_2
Metylobenzen	406		3 330		CH_2Cl_2
1,2-Dimetylobenzen	430		3 860		CH_2Cl_2
1,3-Dimetylobenzen	440		3 300		CH_2Cl_2
1,4-Dimetylobenzen	460		2 650		CH_2Cl_2
1,3,5-Trimetylobenzen	461		3 120		CH_2Cl_2
Heksametylobenzen	545		4 390		CH_2Cl_2
Naftalen	550		1 240		CH_2Cl_2

transfer). Wykazano, że w aromatycznych związkach nitrowych i karbonylowych może występować wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie ładunku i pojawienie się absorpcji odpowiadającej temu przejściu.

2.4.4. Praktyczne wykorzystanie widm elektronowych

Izomeria *cis–trans*

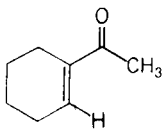
Na podstawie wielu obserwacji stwierdzono, że poza nielicznymi wyjątkami izomery *trans* wykazują wyższe wartości λ_{max} i ε_{max} od izomerów *cis*, dla odpowiadających sobie

Tabela 2.29

Absorpcja izomerów *cis-trans*

Związek	*cis*		*trans*	
	λ_{max}	ε_{max}	λ_{max}	ε_{max}
1,2-Difenyloeten	280	13 000	295	28 000
Azobenzen	324	15 000	319	20 000
Kwas 3-fenylopropenowy	264	9 500	273	20 000
1-Benzoilo-2-fenyloeten	289	8 900	298	23 700
1-Fenylo-1,3-butadien	268	18 500	280	27 000
1,2-Dimetoksykarbonyloeten	198	26 000	214	34 000
1,3-Pentadien	223	22 600	223,5	23 000

pasm absorpcji. Różnice te są bardziej widoczne przy wzroście długości układu sprzężonego (tab. 2.29). Fakt ten ma duże znaczenie przy ustalaniu budowy wielu związków, co ilustruje zamieszczony przykład:

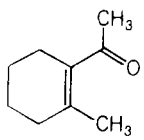


s-trans

$\lambda_{max}^{EtOH} = 232$ nm

$[\lambda_{max}^{obl.} = 237$ nm$]$

$\varepsilon_{max} = 12\,400$



s-cis

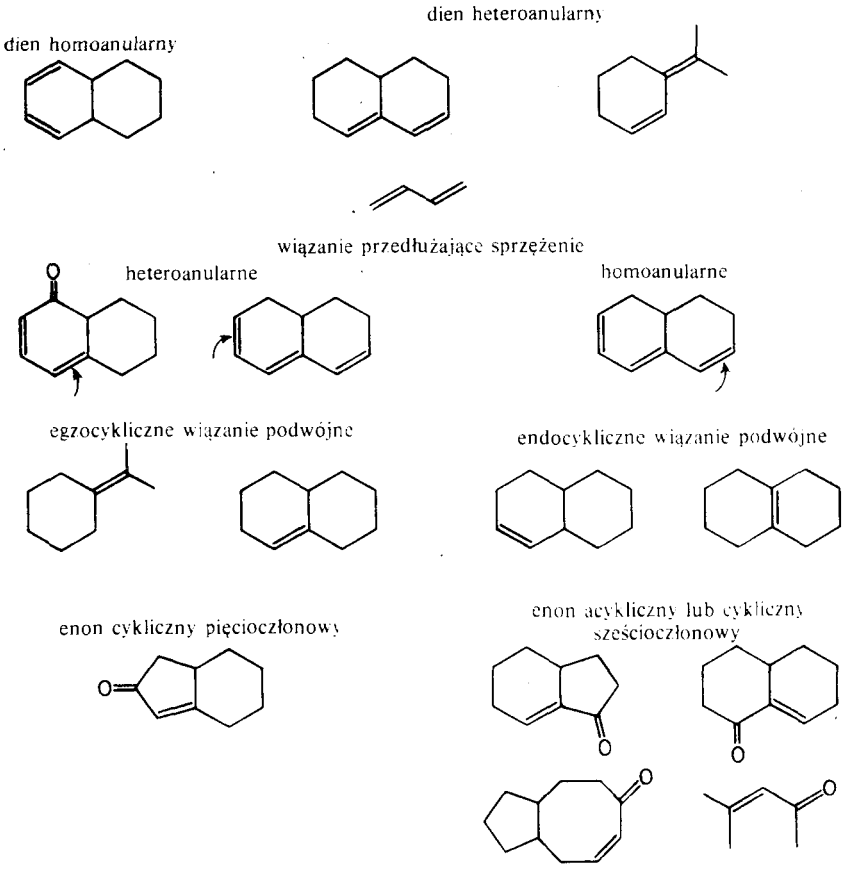
$\lambda_{max}^{EtOH} = 243$ nm

$[\lambda_{max}^{obl.} = 249$ nm$]$

$\varepsilon_{max} = 6890$

Reguły addytywności

Dzięki zgromadzeniu wielu danych wykryto addytywny charakter wkładów w wartości λ_{max} podstawników sąsiadujących z chromoforem oraz odpowiednich fragmentów układu chromoforowego. Opierając się na tym, sformułowano kilka reguł absorpcji, na podstawie których z dobrym przybliżeniem można wyliczać położenia pasm absorpcji syntetyzowanych związków lub określić rodzaj i otoczenie chromoforu. W celu wykonania odpowiednich obliczeń dla układów sprzężonych, należy zapoznać się ze stosowanym słownictwem, przedstawionym poniżej łącznie z przykładami:



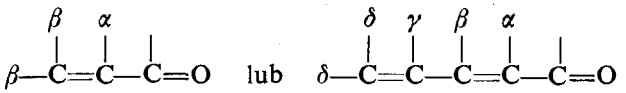
Wprowadzenie chlorowca w położenie α w ketonach alifatycznych wywiera niewielki wpływ na przejście $n \rightarrow \pi^*$. W nasyconych ketonach cyklicznych wpływ ten jest wyraźniejszy. Jeżeli podstawnik jest ekwatorialny, to λ_{max} ulega zmniejszeniu o około 5–10 nm, natomiast gdy podstawnik jest aksjalny, obserwuje się przesunięcie batochromowe o około 10–30 nm, któremu towarzyszy efekt hiperchromowy (tab. 2.30).

Tabela 2.30

Absorpcja α-podstawionych ketonów

—CO—C(X)— X =	X aksjalny $\Delta\lambda$	X ekwatorialny lub w związku acyklicznym $\Delta\lambda$
—F	+12	+3
—Cl	od +14 do +25,5	od −5 do −7
—Br	od +24 do +34	od −3 do −6
—I	+30	−28
—OH	od +17 do +20,5	−11
—$OCOCH_3$	od +6 do +11	od −3 do −5
α,β-epoksy	+14	+14

Reguła absorpcji sprzężonych aldehydów i ketonów dotyczy pasma $\pi \rightarrow \pi^*$ (pasma *K*) i obejmuje związki alifatyczne, cykliczne oraz enolizujące związki 1,2- i 1,3-dikarbonylowe. Przy obliczaniu położeń pasm niezbędne jest uwzględnianie poprawki na rozpuszczalnik.



Wielkość podstawowa dla:	[nm]
enonu acyklicznego lub cyklicznego sześcioczlonowego	215
enonu cyklicznego pięcioczłonowego	202
aldehydu	207

Inkrement dla wiązania podwójnego:	
heteroanularnego przedłużającego sprzężenie	30
homoanularnego przedłużającego sprzężenie	69
egzocyklicznego	5

Inkrement dla podstawnika w położeniu	α	β	γ	δ
alkilu lub reszty pierścienia	10	12	18	18
—OH	35	30	30	50
—OR	35	30	17	31
$-OCOCH_3$, $-OCOC_6H_5$	6	6	6	6
—Cl	15	12	1	13
—Br	23	30	4	16
—SH, —SR	60	78	—	—
$-NR_2$	73	74	—	—
—F	7	—	1	—

Poprawka dla rozpuszczalnika:	
heksan, cykloheksan	+11
eter dietylowy	+7
dioksan	+5
chloroform	+1
etanol, metanol	0
woda	−8

Obliczone λ_{max}^{EtOH} równa się sumie wkładów.

Przykłady

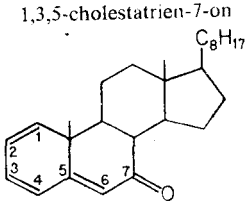
Wielkość podstawowa	207 nm
β-alkil	12 nm
	$\lambda_{max}^{obl.} = 219$ nm
	$\lambda_{max}^{obs.} = 217$ nm

2-butenal

$CH_3—CH=CH—CHO$

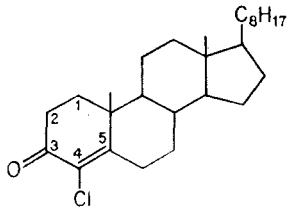
Wielkość podstawowa	215 nm
heteroanularne C=C	30 nm
homoanularne C=C	69 nm
β-alkil	12 nm
> ε-alkil	18 nm
egzocykliczne C=C	5 nm
	$\lambda_{max}^{obl.} = 349$ nm
	$\lambda_{max}^{obs.} = 348$ nm

1,3,5-cholestatrien-7-on



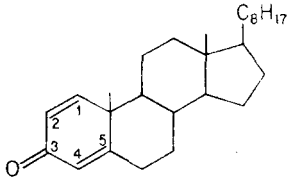
Wielkość podstawowa	215 nm
egzocykliczne C=C	5 nm
2 × β-alkil	24 nm
α-Cl	15 nm
	$\lambda_{max}^{obl.} = 259$ nm
	$\lambda_{max}^{obs.} = 256$ nm

4-chloro-4-cholesten-3-on



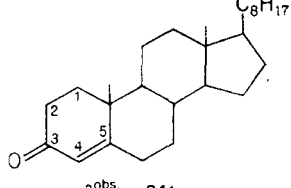
Dla układów sprzężonych „krzyżowo" $\lambda_{max}^{obs.}$ odpowiada najwyższej wartości spośród obliczonych λ_{max} dla wszystkich znalezionych chromoforów (por. dane dla 1,4-cholestadien-3-onu z danymi dla 4-cholesten-3-onu; dla obu przypadków $\lambda_{max}^{obl.} = 244$ nm). Podwójne wiązanie, egzocykliczne względem dwóch pierścieni, daje podwójny wkład równy 10 nm.

1,4-cholestadien-3-on



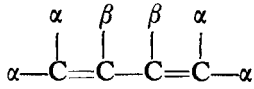
$\lambda_{max}^{obs.} = 244$ nm
($\varepsilon = 15000$)

4-cholesten-3-on



$\lambda_{max}^{obs.} = 241$ nm
($\varepsilon = 16600$)

Dla dienów i związków o dłuższym układzie sprzężonym wyprowadzono empiryczną regułę, na podstawie której można przewidywać położenie pasma absorpcji przejścia $\pi \rightarrow \pi^*$. Regułę tę można wykorzystać dla układów wiązań podwójnych sprzężonych z wiązaniami potrójnymi, traktując wiązania potrójne jak podwójne:



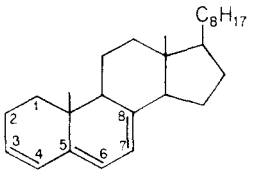
Wielkość podstawowa dla	[nm]	
dienu heteroanularnego	214	
dienu homoanularnego	253	
Inkrement dla wiązania podwójnego:		
heteroanularnego przedłużającego sprzężenie	30	
homoanularnego przedłużającego sprzężenie	69	
egzocyklicznego	5	
Inkrement dla podstawników w położeniu	α	β
alkilu lub reszty pierścienia	5	5
—OR	8	3
$-OCOCH_3$, $-OCOC_6H_5$	0	0
—Cl	6	5
—SR	36	—
$-NR_2$	46	—
Poprawka dla rozpuszczalnika wynosi		0

Obliczone λ_{max} równa się sumie wkładów.

Przykłady

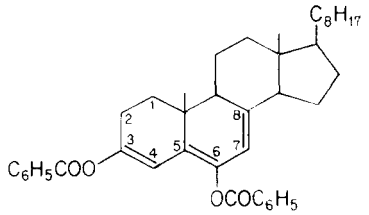
Wielkość podstawowa dla dienu heteroanularnego	214 nm
homoanularne C=C przedłużające sprzężenie	69 nm
2 × egzocykliczne C=C	10 nm
4 × alkil	20 nm
$\lambda_{max}^{obl.}$	= 313 nm
$\lambda_{max}^{obs.}$	= 315 nm

3,5,7-cholestatrien



Wielkość podstawowa dla dienu homoanularnego	253 nm
heteroanularne C=C przedłużające sprzężenie	30 nm
2 × egzocykliczne C=C	10 nm
4 × alkil	20 nm
2 × —OCOC$_6$H$_5$	0 nm
$\lambda_{max}^{obl.}$	= 313 nm
$\lambda_{max}^{obs.}$	= 313 nm

3,6-dibenzoiloksy-3,5,7-cholestatrien



Uwaga! Podwójne wiązanie egzocykliczne względem dwóch pierścieni daje podwojony wkład, równy 10 nm.

Prosta reguła absorpcji α,β-nienasyconych kwasów karboksylowych, estrów i laktonów ujmuje zależność położenia pasma absorpcji $\pi \rightarrow \pi^*$ od typu podstawienia podwójnego wiązania i jego lokalizacji w cząsteczce związku:

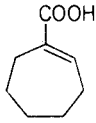
	$\lambda_{max}^{EtOH} \pm 5$ nm
α lub β podstawione	208 nm
$\alpha\beta$ lub $\beta\beta$ podstawione	217 nm
$\alpha\beta\beta$ podstawione	225 nm

Dla każdego wiązania C=C egzocyklicznego oraz endocyklicznego w pierścieniu pięcio- lub siedmioczłonowym należy dodać 5 nm.

Przykłady

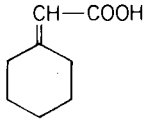
$\alpha\beta$ podstawiony	217 nm
endocykliczne C=C w pierścieniu siedmioczłonowym	5 nm
$\lambda_{max}^{obl.}$	= 222 nm
$\lambda_{max}^{obs.}$	= 223 nm

kwas 1-cykloheptenо-1-karboksylowy

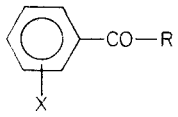


$\beta\beta$ podstawiony	217 nm
egzocykliczne C=C	5 nm
$\lambda_{max}^{obl.}$	= 222 nm
$\lambda_{max}^{obs.}$	= 220 nm

kwas cykloheksylidenooctowy



Także dla pochodnych benzenu, zawierających grupę karbonylową (ketony, aldehydy, kwasy karboksylowe, estry, laktony), wyprowadzono empiryczną regułę zależności położenia pasma absorpcji $\pi \rightarrow \pi^*$ od typu podstawienia pierścienia i rodzaju podstawnika. Regule tej nie podlegają związki *o,o'*-dipodstawione, ze względu na znaczne zakłócenie w koplanarności grupy karbonylowej względem pierścienia.



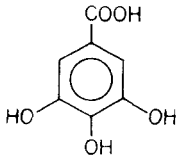
			[nm]
Wielkość podstawowa dla:			
R = alkilu, reszty pierścienia			246
R = —OH, —OR			230
R = —H			250
Inkrement dla podstawnika w położeniu	*o*	*m*	*p*
—OH, —OR	7	7	25
—$O^{\ominus}$	11	20	78
—Cl	0	0	10
—Br	2	2	15
$-NH_2$	15	15	58
$-NHCOCH_3$	20	20	45
$-NR_2$	20	20	85
alkilu, reszty pierścienia	3	3	10

Obliczone λ_{max}^{EtOH} równa się sumie wkładów.

Przykłady

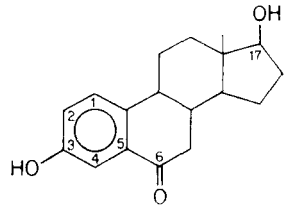
Wielkość podstawowa 230 nm
2 × *meta* —OH 14 nm
para —OH 25 nm
$\lambda_{max}^{obl.} = 269$ nm
$\lambda_{max}^{obs.} = 270$ nm

kwas 3,4,5-trihydroksybenzoesowy



Wielkość podstawowa 246 nm
orto reszta pierścienia 3 nm
meta —OH 7 nm
$\lambda_{max}^{obl.} = 256$ nm
$\lambda_{max}^{obs.} = 256$ nm

1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol-6-on



Uwagi praktyczne

W celu otrzymania roztworów do pomiaru widm UV/VIS należy używać jako rozpuszczalników substancji, które nie wykazują mierzalnej absorpcji w badanym zakresie oraz nie reagują ze związkiem rozpuszczonym. Niżej podano najczęściej stosowane rozpuszczalniki i ich dolną granicę przepuszczalności:

alkany	200 nm	chloroform	250 nm
woda	200 nm	kwas octowy	250 nm
etanol, metanol	209 nm	tetrachlorek węgla	260 nm
eter dietylowy	215 nm	benzen	280 nm

Roztwory związków o wysokim molowym współczynniku ekstynkcji przyrządza się metodą kolejnych rozcieńczeń, nie odważa się zbyt małych ilości substancji.

2.5. MAGNETYCZNY REZONANS JĄDROWY I PARAMAGNETYCZNY REZONANS ELEKTRONOWY

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego i paramagnetycznego rezonansu elektronowego zajmuje się zmianami energii spinowej jąder i niesparowanych elektronów podczas absorpcji promieniowania przez próbkę umieszczoną w zewnętrznym polu magnetycznym. Podobnie jak w poprzednio omówionych działach spektroskopii, następuje podwyższenie energii układu na skutek zaabsorbowania fotonu ($\Delta E = h\nu$), tj. na skutek przejścia z niższego na wyższy poziom energetyczny. Energia przejścia jest skwantowana i ograniczona dodatkowo warunkiem rezonansowym, wynikającym z jednoczesnego uzależnienia energii spinowej od natężenia zewnętrznego pola magnetycznego.

2.5.1. Magnetyczny rezonans jądrowy — podstawy teoretyczne

Warunek rezonansowy

Jądra izotopów, które nie mają jednocześnie parzystej liczby nukleonów (protonów i neutronów) oraz parzystej liczby protonów, tzn. jądra, których spin nie jest równy zeru, obracają się wokół osi i wykazują moment pędu, czyli *spin jądrowy*. Jeśli takie jądro podda się działaniu jednorodnego pola magnetycznego, to zachowuje się ono jak mały magnes i w odniesieniu do tegoż pola może przyjąć różne orientacje. Ilość ustawień uprzywilejowanych wynosi $2I+1$, gdzie I określa spiny jądra. Oznacza to, że dla protonu ($I = 1/2$) możliwe są tylko dwie takie orientacje $+1/2$ i $-1/2$, tj. orientacja niskoenergetyczna, w której określony magnes jądrowy ma swoje własne pole magnetyczne, zorientowane zgodnie z kierunkiem pola zewnętrznego, i orientacja wyższa energetycznie, w której te dwa pola magnetyczne są przeciwstawne (rys. 2.23). Przeniesienie jądra z niższego na wyższy poziom energetyczny następuje w momencie absorpcji kwantu promieniowania, gdy zostanie spełniony warunek rezonansowy określony równaniem:

$$\Delta E = h\nu = \gamma\hbar H_0 \tag{2.10}$$

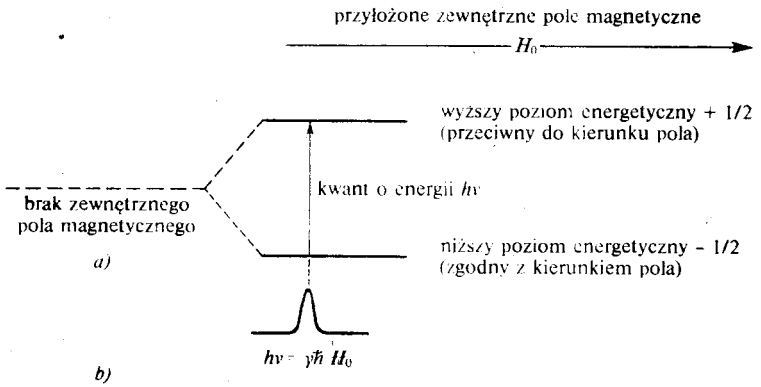
gdzie: h — stała Plancka, ν — częstość promieniowania, $\hbar$ — stała Plancka podzielona przez 2π, γ — współczynnik żyromagnetyczny, charakterystyczny dla jądra danego izotopu, H_0 — natężenie przyłożonego pola magnetycznego.

Warunek ten oznacza, że dla danego jądra o współczynniku żyromagnetycznym γ w przyłożonym polu magnetycznym H_0 istnieje tylko jedna wartość ν, określona równa-

niem 2.10, odpowiadająca różnicy ΔE, wymaganej dla przeniesienia jądra na wyższy poziom energetyczny:

$$\nu = H_0/2\pi \tag{2.11}$$

Odwrotnie, dla danej wartości ν istnieje tylko jedna wartość H_0, która dla danego jądra prowadzi do przejścia na wyższy poziom energetyczny.



Rys. 2.23. Zmiany energii spinowej jądra w zewnętrznym polu magnetycznym: *a*) poziomy energetyczne jądra o spinie $\pm 1/2$, *b*) powstawanie sygnału

Tabela 2.31

Właściwości fizyczne jąder

Izotop	Spin I	Rozpowszechnienie izotopowe [%]	Współczynnik żyromagnetyczny γ 10^8 kg^{-1} sA	Częstość rezonansowa NMR $H_0 = 2{,}3488$ T [MHz]
^{1}H	1/2	99,98	2,675	100,00
^{2}H	1	0,016	0,411	15,35
^{11}B	3/2	81,17	0,885	32,08
^{12}C	0	98,89	—	—
^{13}C	1/2	1,11	0,673	25,14
^{14}N	1	99,64	0,193	7,22
^{16}O	0	99,76	—	—
^{19}F	1/2	100,00	2,517	94,08

W praktyce najczęściej wybiera się tę drugą wersję i utrzymując stałą wartość ν, np. 100 MHz, poszukuje się poprzez zmianę natężenia pola magnetycznego momentu rezonansu badanego jądra. Dla protonu, dla którego $\gamma = 2{,}675 \cdot 10^8$ kg^{-1} sA, przy częstości operatywnej 100 MHz, natężenie pola powinno wynosić 2,3488 T lub przy wartości 60 MHz odpowiednio 1,4093 T. Dla innych jąder, o odmiennym współczynniku żyromagnetycznym, zastosowanie takiego samego natężenia pola powoduje wystąpienie rezonansu przy innej częstości, odległej od częstości rezonansowej protonu (tab. 2.31).

Dane fizyczne zebrane w tab. 2.31 wskazują na kilka istotnych cech spektroskopii NMR, użytecznych w analizie związków organicznych:

1. Ze względu na różne częstości rezonansowe jąder, przy odpowiednio dobranej wartości H_0 i częstości radiowej ν, w widmie pojawiają się sygnały rezonansowe pożądanych jąder (stąd podział na rezonans protonowy, węglowy, fluorowy itd.).

2. Jądra izotopów ^{12}C i ^{16}O nie dają sygnałów rezonansowych.

3. W rezonansie protonowym wymiana atomu wodoru na atom deuteru eliminuje z widma sygnał protonu wymienionego na deuter.

Stała przesłaniania

Opisana właściwość zróżnicowanej częstości rezonansowej poszczególnych izotopów w zewnętrznym polu magnetycznym byłaby mało przydatna dla chemika organika, gdyby nie fakt, że otaczające jądro elektrony oddziałują z zewnętrznym polem magnetycznym w sposób który sprawia, że efektywna wartość natężenia pola magnetycznego H_{ef} różni się od przyłożonego natężenia H_0:

$$H_{ef} = H_0 - \sigma H_0 \tag{2.12}$$

Wielkość σ, stanowiąca w równaniu 2.12 współczynnik proporcjonalności, nosi nazwę *stałej przesłaniania* i poprzez uzależnienie od gęstości chmury elektronowej otaczającej jądro decyduje o specyficznej częstości rezonansowej jądra w danym otoczeniu chemicznym; tj. w określonej strukturze cząsteczki. Zatem częstość rezonansowa jądra o współczynniku żyromagnetycznym γ, w otoczeniu opisanym przez stałą przesłaniania σ w polu magnetycznym H_0 wynosi:

$$\nu = \frac{\gamma}{2\pi} H_0(1-\sigma) \tag{2.13}$$

Stałą przesłaniania opisuje wyrażenie:

$$\sigma = \sigma_{dia} + \sigma_{para} + \sigma' \tag{2.14}$$

w którym σ_{dia} oznacza udział w ogólnej wartości σ zależny od gęstości elektronowej, a tym samym od efektywnego ładunku jądra tkwiącego w danej chmurze elektronowej (σ_{dia} opisuje cyrkulację lokalnych elektronów, wzbudzoną przez przyłożone pole magnetyczne); σ_{para} — udział w ogólnej wartości σ wynikający ze zmieszania elektronowych stanów pobudzonego i podstawowego; σ' — udział w ogólnej wartości σ związany z oddziaływaniem sąsiedniego atomu, anizotropią wiązania oraz charakterem oddalonego jądra i jego elektronów.

Wkład poszczególnych efektów rzutujących na wartość stałej przesłaniania jest zróżnicowany w rezonansie poszczególnych jąder. Podczas gdy wartość σ_{para} może być pominięta w protonowym rezonansie magnetycznym, to odwrotnie, wielkość ta ma istotne znaczenie dla wartości stałych przesłaniania jąder ^{13}C.

Rozpatrując wielkość stałej przesłaniania w aspekcie chemii organicznej można tę wielkość związać ogólnie z następującymi czynnikami: elektroujemnością pierwiastka, gęstością elektronową π, gęstością elektronową σ, anizotropią wiązania, obecnością wewnątrzcząsteczkowego pola elektrycznego.

Wymienione czynniki zadecydowały o możliwości stosowania magnetycznego rezonansu jądrowego w dziedzinie chemii organicznej, głównie do ustalania struktury, iden-

tyfikacji oraz śledzenia jakościowego przebiegu reakcji, a także w badaniach kinetycznych. Dla zrealizowania wymienionych celów korzysta się z informacji dostarczanych przez widmo.

Przesunięcie chemiczne

Z omówionego warunku rezonansowego wynika, że położenie sygnału w widmie zależy od operatywnej częstości radiowej spektrometru lub od stosowanego pola magnetycznego. Dla jednoznacznego scharakteryzowania położenia sygnału w widmie wprowadzono więc pojęcie względne — pojęcie *przesunięcia chemicznego*, które oznacza stosunek odległości dwóch częstości rezonansowych do częstości operatywnej spektrometru. Tak zdefiniowane przesunięcie chemiczne wyraża się w jednostkach umownych, oznaczających części na milion [ppm] i symbolizuje się literą δ:

$$\delta_{ij}[\text{ppm}] = \frac{\nu_i - \nu_j}{\nu_0} 10^6 \tag{2.15}$$

Stosując dalej ν_i jako częstość rezonansową jądra wybranego jako wzorzec, określa się względną różnicę wartości przesunięć chemicznych protonów zawsze w odniesieniu do tego samego punktu. Ogólnie przyjęto za częstość wzorcową ν_i — częstość rezonansową protonów z grup CH_3 tetrametylosilanu $(CH_3)_4Si$ (TMS), przyjmując tę wartość za równą zero. Przesunięcie chemiczne ν_j rezonującego jądra w odniesieniu do TMS jako wzorca definiuje wyrażenie:

$$\delta_j = \frac{\nu_j - \nu_{\text{TMS}}}{\nu_0} 10^6 \text{ [ppm]} \tag{2.16}$$

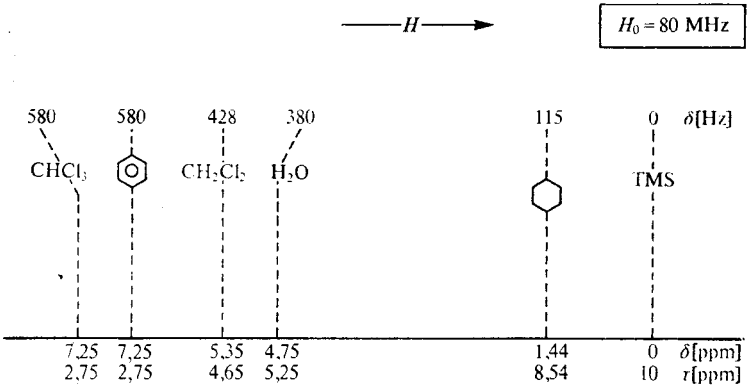
Wyrażenie 2.16 jest podstawą określania przesunięcia chemicznego w skali δ, w której wartości wzrastają od zera ($\delta_{\text{TMS}} = 0$) w kierunku zmniejszających się wartości natężenia pola magnetycznego. Znakiem ujemnym opatruje się wartości występujące w polu magnetycznym wyższym niż rezonans TMS. Równolegle z tą konwencją stosuje się do oznaczania wartości przesunięcia chemicznego skalę τ[ppm]. Zależność między δ[ppm] i τ[ppm] wyraża równanie:

$$\tau[\text{ppm}] = 10 - \delta \tag{2.17}$$

Przesunięcie chemiczne δ może być wyrażone również w Hz. W tym przypadku należy uwzględnić operatywną częstość radiową stosowaną w danym typie aparatu (najczęściej 60, 80 lub 100 MHz). Przeliczenie wartości przesunięcia chemicznego wyrażonego w Hz ($\delta_{\text{TMS}} = 0$ Hz) na wartość δ(ppm) wymaga podzielenia δ(Hz) przez stosowaną częstość radiową. Na przykład pasmo protonów benzenu jest oddalone od pasma TMS o 725 Hz przy częstości radiowej 100 MHz, o 580 Hz przy 80 MHz, a o 435 Hz przy częstości 60 MHz; w każdym przypadku pasmu temu odpowiada wartość $\delta = 7{,}25$ ppm. Stosowanie tego rodzaju przeliczeń jest często konieczne, ponieważ ze względów praktycznych korzystniejsze jest kalibrowanie papieru rejestracyjnego w Hz, a nie w jednostkach ppm.

W równaniu 2.15 i w następnych posługiwano się różnicą częstości rezonansowych, co w zasadzie jest słuszne tylko dla metody, w której przy stałym polu zmienia się częstość radiową z nadajnika. W metodzie zmian pola magnetycznego wartość ν powinna być zastąpiona przez odpowiednią wartość natężenia pola, stanowiącą ekwiwalent wartości

$(\nu_i - \nu_j)$. W rezonansie protonowym i w odniesieniu do techniki rezonansu pojedynczego różnica wyrażona zmianą częstości lub zmianą natężenia pola jest praktycznie bez znaczenia i niezależnie od tego, czy widmo jest wykonane przy zróżnicowaniu pola, czy częstości, to zawsze kalibrowane jest w jednostkach częstości (Hz).



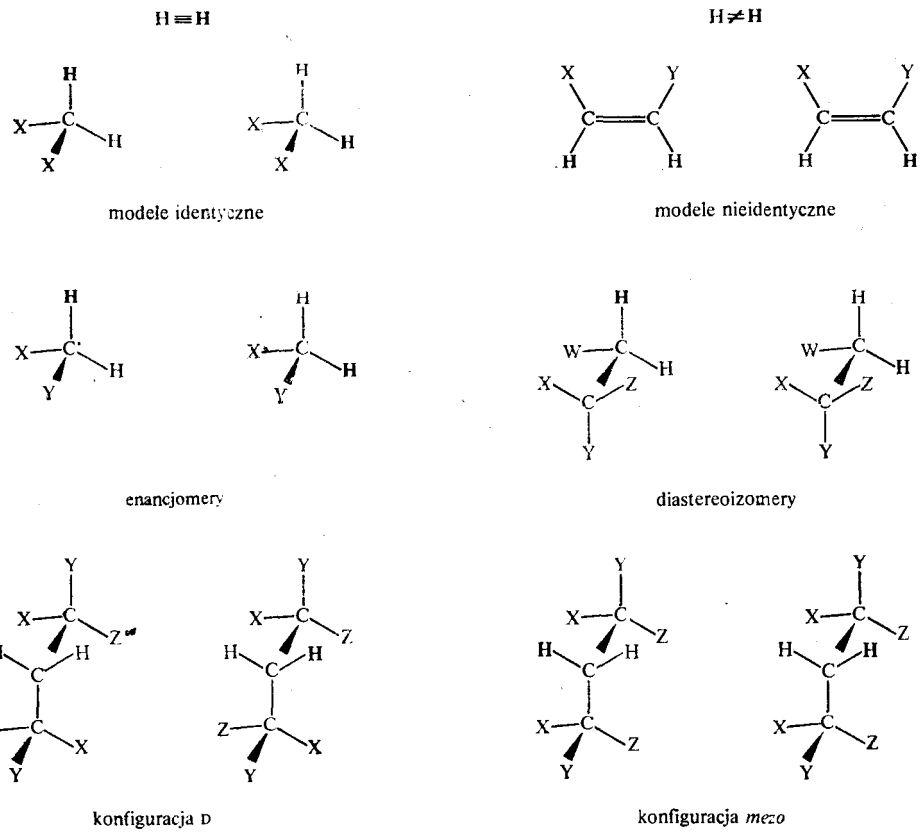
Rys. 2.24. Przesunięcia chemiczne protonów wyrażone w skali δ, τ oraz w Hz

Rysunek 2.24 przedstawia wartości przesunięć chemicznych wyrażone w skali δ, τ oraz w Hz, określone w stosunku do TMS jako wzorca, dla kilku związków, których protony w widmie dają jedną linię rezonansową. Przesunięcia chemiczne wyrażone w Hz odnoszą się do operatywnej częstości spektrometru — 80 MHz.

Protony równoważne i nierównoważne

Podane na rysunku 2.24 przesunięcia chemiczne protonów odnoszą się do przypadków, w których niezależnie od ilości atomów wodoru w cząsteczce, w widmie PMR obserwuje się tylko jedno pasmo. Oznacza to, że wszystkie protony cząsteczki wykazują identyczne przesunięcia chemiczne. Protony takie określa się jako równoważne, przy czym rozróżnia się dwie cechy równoważności jąder: 1) jądra równoważne chemicznie, 2) jądra równoważne magnetycznie. Magnetyczna równoważność jąder zostanie zdefiniowana po omówieniu zagadnienia sprzężeń spinowo-spinowych. *Równoważność chemiczna jąder* ma miejsce wtedy, gdy dwa atomy wodoru są bądź to identyczne, jak w przypadku cząsteczki CH_2X_2, bądź enancjotopowe, jak w cząsteczce CH_2XY. Diastereotopowe atomy wodoru są z natury nierównoważne chemicznie. Jednakże nikły niejednokrotnie efekt centrum chiralnego, zależny od podstawników i od odległości od centrum, może spowodować, że różnica przesunięć chemicznych nie będzie w widmie dostrzegalna. Centrum chiralnym niekoniecznie musi być atom węgla, mogą być również takie atomy jak siarka (np. w solach sulfoniowych lub w sulfotlenkach) lub azot w solach amoniowych, a także atom fosforu w niektórych związkach fosforoorganicznych. Rozróżnienie między enancjotopowymi a diastereotopowymi atomami wodoru może być dokonane w oparciu o przekształcenia symetryczne. Protony enancjotopowe wykazują identyczne przesunięcia chemiczne w rozpuszczalnikach achiralnych, mogą się bowiem wzajemnie zastępować w drodze prostej operacji symetrycznej. Atomy diastereotopowe w takiej operacji nie pokrywają się. Mo-

dele przedstawione na rys. 2.25 obrazują omówione zależności. Jeżeli rozpatrywane atomy wodoru, dla lepszej ilustratywności przedstawić odmienną czcionką, to ich zróżnicowanie w modelach przedstawionych po stronie prawej będzie wyraźne. W cząsteczce o dwóch centrach chiralnych dwa protony metylenowe nie są równoważne chemicznie w konfi-



Rys. 2.25. Modele o protonach chemicznie równoważnych H=H, nierozróżnialnych w rozpuszczalnikach achiralnych, i o protonach nierównoważnych H ≠ H, możliwych do rozróżnienia we wszystkich rozpuszczalnikach

guracji *mezo*, lecz są one chemicznie równoważne w konfiguracjach D i L. W konfiguracji *mezo* te dwa protony nie mogą być zamienione w wyniku operacji symetrycznej w układ równoważny. Natomiast jest to możliwe w konfiguracjach D i L, w których po operacji C_2 można uzyskać przynajmniej jedną konformację wspólną. Atomy wodoru, które nie mogą się wzajemnie zastępować w operacjach symetrycznych, mogą wykazać te same przesunięcia chemiczne, gdy następuje ich uśrednianie w czasie. Może to nastąpić na skutek szybkiej przemiany konformacyjnej w warunkach swobodnej rotacji dokoła pojedynczego wiązania. Przykładem mogą być protony grupy metylowej związanej z grupą metylenową lub innym podstawnikiem, np. z grupą NO_2 w nitrometanie, lub też protony cykloheksanu itp. Ogólnie, będą to protony w związkach, w których szybka przemiana konformacyjna nie zezwala na dokonanie „migawkowego zdjęcia" poszczególnych konformerów. Uchwycony w widmie obraz przedstawia nałożone na siebie wszystkie możliwe

konformacje, które się w tym czasie pojawiły. Możliwość zaobserwowania w widmie protonów nierównoważnych, pochodzących od różnych konformérów, zależy od liczebności i wielkości populacji tychże konformerów, co z kolei zależy od temperatury i rozpuszczalnika.

System sprzężeń spinowo-spinowych

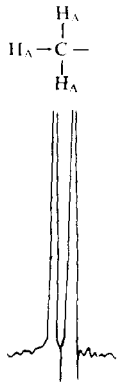
Obecność w cząsteczce protonów nierównoważnych powoduje, że obraz widma ulega skomplikowaniu na skutek wzajemnego oddziaływania spinów jądrowych.

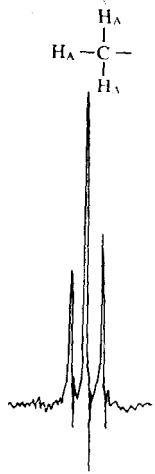
Sprzężenie spinowo-spinowe, ujawniające się w widmach w postaci multipletowego rozszczepienia pasma, jest wynikiem jednej z dwóch możliwości (przedstawionych na rys. 2.23) przyjmowania przez protony w polu magnetycznym orientacji $+1/2$ lub $-1/2$. Jeżeli proton sąsiedni (sprzężony) jest ustawiony równolegle do kierunku pola, to ustawienie to spowoduje zwiększenie natężenia pola oddziałującego na proton znajdujący się w bliskim sąsiedztwie. Antyrównoległe ustawienie spinu wywołuje sytuację odwrotną. Wobec dużej liczby cząsteczek istnieje zawsze prawdopodobieństwo występowania protonu w obu orientacjach, stąd też dla protonu sąsiadującego w czasteczce tylko z jednym protonem, w widmie PMR pojawiają się dwa pasma, tzn. sygnał przybiera charakter dubletu. Ogólnie, ilość linii składowych multipletu (P) zależy od liczby n równoważnych jąder sprzężonych z jądrem rozpatrywanym oraz od spinu tegoż jądra:

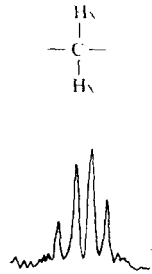
$$P = 2nI+1 \tag{2.18}$$

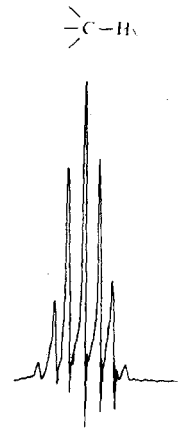
Tak więc, dla grupy CH_3 o trzech protonach równoważnych ($I = 1/2$), sprzężonej z grupą CH o jednym protonie, w widmie PMR powstanie pasmo o kształcie dubletu ($2 \cdot 1/2+1$), a dla grupy CH pasmo o cechach kwartetu ($2 \cdot 3 \cdot 1/2+1$). Odległości między pasmami dubletu grupy CH_3 i między pasmami kwartetu sprzężonej z nią grupy CH są sobie równe. Odległości te mierzone w Hz noszą nazwę *stałej sprzężenia* i oznaczane są literą J. Na ogół wartości stałych sprzężenia protonów mieszczą się w granicach od zera do 20 Hz. Wielkość stałej sprzężenia nie zależy od natężenia pola H_0. Na rysunku 2.27 podano symbole oznaczające stałe sprzężenia geminalne $^2J_{HH}$, wicynalne $^3J_{HH}$ oraz stałe sprzężenia dalekiego zasięgu. Wskaźnik literowy oznacza rodzaj jąder wzajemnie sprzężonych, a liczba — ich oddalenie mierzone ilością wiązań. Oddziaływanie dwóch ugrupowań sąsiednich powoduje dalsze rozszczepienie multipletów, zobrazowane na przykładzie cząsteczki etanolu (rys. 2.26). Protony grupy CH_2 sprzęgają się zarówno z protonami metylowymi jak i z protonem grupy OH. W pierwszym przypadku powstaje kwartet (1:3:3:1), w którym odległość $J = 7$ Hz, a w drugim przypadku tworzy się dublet (1:1) ($J = 5$ Hz). W wyniku nakładających się oddziaływań protony z grupy CH_2 zostają rozszczepione na osiem linii (1:1:3:3:3:3:1:1). Rozszczepienia obserwowane w widmie PMR mogą być mniej liczne od teoretycznie obliczonych. W znacznym stopniu zależy to od zdolności rozdzielczej aparatu (0,5–1 Hz). Ponadto w przypadku omawianego alkoholu etylowego rzadko obserwuje się rozszczepienie oktetowe pasma grupy CH_2 i rozszczepienie trypletowe pasma grupy OH. Przyczyna leży w szybkiej wymianie chemicznej. Ślady jonów $H^{\oplus}$ powodują szybką

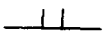
Rys. 2.26. Krotność rozszczepień w multipletach powstających na skutek sprzężeń spinowo-spinowych



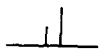




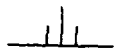




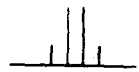
dublet
(1:1)



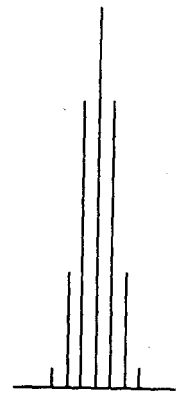
dublet AB



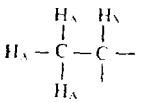
tryplet
(1:2:1)



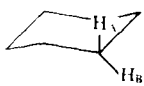
kwartet
(1:3:3:1)



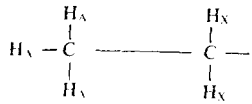
septet
(1:6:15:20:15:6:1)



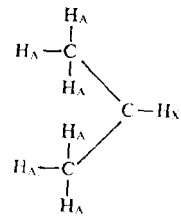
A_3X



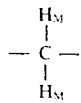
AB

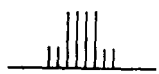


A_3X_2

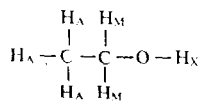


A_6X



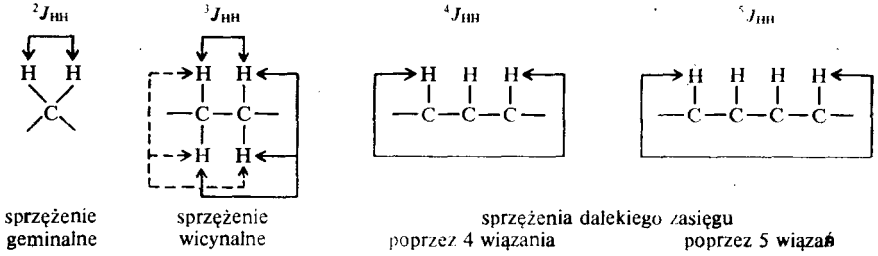


oktet
(1:1:3:3:3:3:1:1)



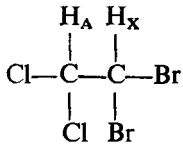
A_3M_2X

wymianę protonów grupy OH i uniemożliwiają w ten sposób sprzężenie między protonami. W widmie etanolu obserwuje się tryplet grupy CH_3, kwartet grupy CH_2 i singletowe pasmo protonu z grupy OH.

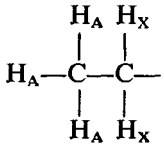


Rys. 2.27. Ilustracja stref sprzężeń spinowo-spinowych

Interpretacja właściwości rozszczepień spinowo-spinowych obserwowanych w widmie PMR pozwala na ustalenie zależności strukturalnych i konformacyjnych w cząsteczce związku chemicznego, dzięki czemu stanowi podstawowy aspekt spektroskopii PMR. Dla scharakteryzowania systemu spinowo-spinowego stosuje się umowną klasyfikację, oznaczając literami A, B, C grupy protonów równoważnych o bliskich wartościach przesunięcia chemicznego. Grupy protonów bardziej zróżnicowanych pod względem wartości przesunięcia chemicznego oznacza się literami A, M, X. Dla określenia liczby jąder równoważnych, włączonych w system, podaje się wskaźniki liczbowe. Ogólnie zatem n równoważnych protonów A sprzężonych z m równoważnych protonów X oznacza się jako system A_nX_m. System AX odpowiada układowi występującemu w cząsteczce 1,1-dichloro-2,2-dibromoetanu:



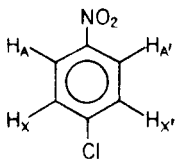
System A_3X_2 określa grupę etylową związaną np. z atomem chlorowca:



System A_3M_2X przedstawiono na rys. 2.26. Na skutek szybkiej wymiany chemicznej obraz widma w praktyce upraszcza się do systemu A_3X_2. Przykładem systemu AB, w którym dwa protony wykazują bliskie wartości przesunięcia chemicznego, jest układ protonów aksjalnych i ekwatorialnych w pochodnych cykloalkanów w uprzywilejowanej konformacji pierścienia. Na rysunku 2.26 zilustrowano powstawanie rozszczepień spinowo-spinowych w sygnałach multipletowych, gdy spełniony jest warunek równoważności jąder.

Podane przykłady przypisano do odpowiednich systemów. W nawiasach podano stosunki intensywności poszczególnych linii multipletu.

Niezależnie od równoważności przesunięcia chemicznego jądra mogą wykazywać równoważność lub nierównoważność magnetyczną. Za *jądra równoważne magnetycznie* uważa się takie jądra, które przy identycznych przesunięciach chemicznych wykazują tę samą wartość stałej sprzężenia J w sprzężeniu z innym określonym jądrem. W cząsteczce chlorku izopropylu $(CH_3)_2CH—Cl$ jądra wodorowe w obu grupach CH_3 są równoważne magnetycznie, ponieważ sprzęgają się jednakowo z protonem metinowym (przykład septetu na rys. 2.26). W układzie 1-X-4-Y dipodstawionego benzenu:



$\delta_A = \delta_{A'}$, $J_{AX} = J_{A'X'} \cong 7$ Hz

$\delta_X = \delta_{X'}$, $J_{A'X} = J_{AX'} \cong 1$ Hz

$J_{AX} \neq J_{A'X}$

jądra AA' nie są równoważne magnetycznie, ponieważ sprzęgają się niejednakowo z protonem $X (J_{AX} \neq J_{A'X})$. Dla oznaczenia nierównoważności magnetycznej dodaje się apostrof do litery określającej jądra równoważne pod względem przesunięcia chemicznego. Omówiony przypadek 1-nitro-4-chlorobenzenu klasyfikuje się jako system AA'XX'. Teoretyczne zasady spektroskopii PMR można podsumować następująco:

1) przejście absorpcyjne związane z podwyższeniem energii spinu jądrowego w polu magnetycznym, czyli rezonans jądra, następuje, gdy spełniony zostanie warunek:

$$\Delta E = h\nu = \gamma \hbar H_0$$

2) protony równoważne pod względem przesunięcia chemicznego, o ile nie ulegają sprzężeniu z innym jądrem i są równoważne magnetycznie, dają w widmie jedno pasmo rezonansowe,

3) na skutek sprzężeń spinowo-spinowych występują w widmach multipletowe rozszczepienia sygnałów,

4) krotność rozszczepień w multiplecie zależy od liczby spinowej jądra i od ilości równoważnych chemicznie jąder, sprzężonych z rozpatrywanym protonem; nie zależy od ilości rozpatrywanych równoważnych protonów,

5) na skutek oddziaływania elektronów otaczających jądro z zewnętrznym polem magnetycznym, efektywna wartość natężenia pola magnetycznego H_{ef} różni się od przyłożonego natężenia H_0:

$$H_{ef} = H_0 - \sigma H_0$$

6) stała przesłaniania σ, różnicująca przesunięcia chemiczne protonów znajdujących się w danym otoczeniu strukturalnym i konformacyjnym, zależy od: a) hybrydyzacji atomu węgla, b) elektroujemności podstawnika, c) gęstości elektronowej π i gęstości elektronowej σ, d) anizotropii wiązania, e) obecności wewnątrzcząsteczkowego pola elektrycznego.

2.5.2. Interpretacja widm PMR

Analizując widmo PMR rozpatruje się następujące parametry spektralne:

1) przesunięcia chemiczne,

2) względną intensywność sygnału (niekiedy szerokość połówkową pasma),

3) system sprzężeń spinowo-spinowych.

Zbiór tych danych pozwala na zgromadzenie następujących informacji:

1. Rozróżnienie protonów nierównoważnych chemicznie.

2. Ustalenie charakteru protonów nierównoważnych chemicznie na podstawie ich przesunięć chemicznych (protony alifatyczne CH_3, CH_2, CH, protony alkenowe i aromatyczne, protony o charakterze kwasowym, protony przy heteroatomach itp.). Dane te zezwalają na ustalenie zależności strukturalnych.

3. Ustalenie charakteru protonów włączonych w system sprzężenia spinowo-spinowego. Na podstawie krotności rozszczepień multipletowych oraz stałych sprzężenia określenie charakteru protonu geminalnego, wicynalnego lub oddalonego więcej niż o trzy wiązania. Dane te zezwalają na ustalenie zależności strukturalnych i konformacyjnych.

4. Jeżeli istnieje racjonalna podstawa do określenia ilości protonów równoważnych, zlokalizowanych w jednym paśmie, to można na tej podstawie ustalić ogólną ilość protonów w cząsteczce.

Przesunięcie chemiczne

Określona w stosunku do wzorca wartość przesunięcia chemicznego δ [ppm] stanowi relatywną ocenę stałej przesłaniania:

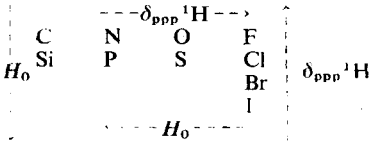
$$\delta_j[\text{ppm}] = \frac{\sigma_{TMS} - \sigma_j}{1 - \sigma_{TMS}} 10^6 \tag{2.19}$$

Ponieważ σ_{TMS} jest rzędu 10^{-5}, przesunięcie chemiczne praktycznie zależne jest od różnicy $\sigma_{TMS} - \sigma_j$. Trafny wybór TMS jako wzorca opiera się na fakcie, że rezonans protonów z grup CH_3 związanych z atomem krzemu przypada na krańcową pozycję w skali δ. Dla uwzględnienia wpływu elektronów otaczających jądro na wartość przesunięcia chemicznego, o jądrach, których wartości σ leżą blisko TMS, mówi się, że są one silnie przesłaniane, w odróżnieniu od tych, których rezonans występuje przy niższych wartościach natężenia pola, a które określa się jako odsłaniane. *Efekt zróżnicowanego odsłaniania jądra* przez otaczającą chmurę elektronową, wywołany czynnikami omówionymi poprzednio, powoduje rozciągnięcie obszaru objętego rezonansem protonowym na zakres około 15 ppm.

Zestawione w tabeli 2.32 średnie wartości przesunięcia chemicznego protonu wskazują na ogólną tendencję przejawiającą się we wzroście wartości δ_H wraz ze wzrostem liczby atomowej pierwiastków, usytuowanych w pozycji α do protonu, należących do tego samego okresu, oraz w zmniejszaniu wartości δ w obrębie grupy, przy schodzeniu w dół układu okresowego.

Podkreślone tu tendencje mogłyby być łatwo powiązane z elektroujemnością pierwiastka i ta zależność w wielu przypadkach została udowodniona. Im bardziej elektroujemny jest podstawnik, tym silniejszy efekt odsłaniania jądra przez odsuniętą chmurę elektronową.

Średnie wartości przesunięcia chemicznego protonów w grupie R w zależności od charakteru atomu sąsiedniego [$\delta_{TMS} = 0$ ppm] Tabela 2.32

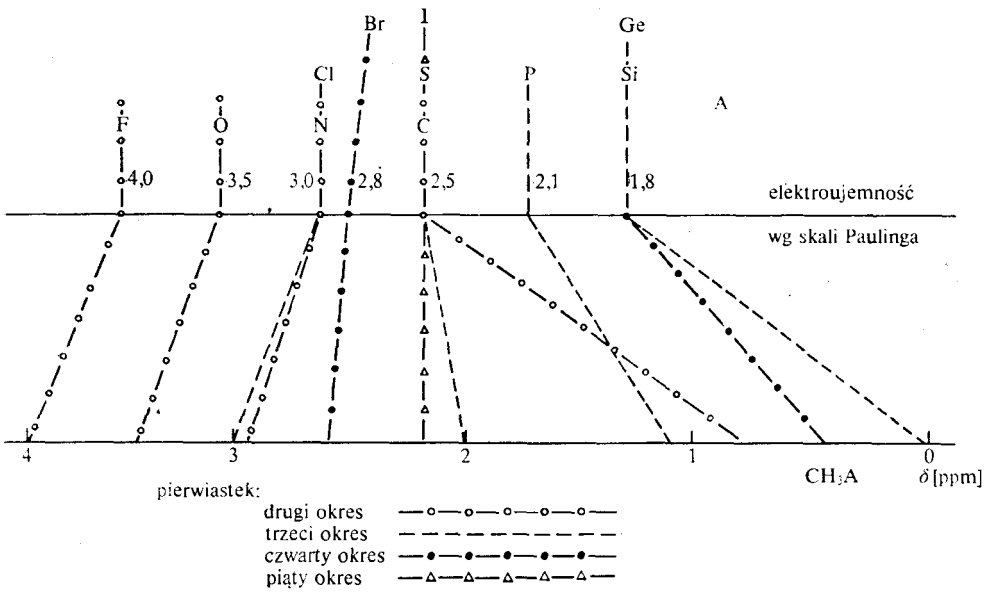


Protony w grupie R	Pierwiastki drugiego okresu układu okresowego					
	≡C—R	=C—R	—C—R	N—R	—O—R	F—R
—CH_3	1,8–2,5	1,6–2,3	0,8–1,5	2,1–3,1	3,2–4,2	4,26 (CH_3F)
—CH_2	2,1–2,8	1,9–2,4	1,0–2,0	2,8–3,2	3,4–4,5	4,4–4,6
—CH	3,0	2,6–2,9	1,5–2,0	3,6–4,6	3,6–5,0	4,8
—H	2,35–acetylen	4,6–etylen	—	aminy	alkohole 2,0–4,0	2,7 (HF gaz)
		7,25–benzen		alifatyczne aminy 0,5–3,0	fenole 4,0–7,5	
				aromatyczne 3,0–5,0	aldehydy 9,0–10,0	
				amidy, pirole, indole 5,0–8,5	kwasy 10,0–13,5	
				sole amin 6,0–8,0	enole 15,0–16,5	

Pierwiastki trzeciego okresu układu okresowego				
R	—Si—R	P—R	—S—R	Cl—R
—CH_3	0,00 (TMS)	—	2,02	3,05 (CH_3Cl)
—CH_2	—	2,2–2,4	2,4	3,3–3,7
—CH	—	—	2,8	4,0
—H	3,8–6,2	—	tiole 1,0–2,2	
			tiofenole 3,0–3,7	—

Pierwiastki dalszych okresów układu okresowego	
R	Br—R
—CH_3	2,68 (CH_3Br)
—CH_2	3,4
—CH	3,9–4,1
R	1—R
—CH_3	2,16 (CH_3I)
—CH_2	3,0–3,2
—CH	4,1–4,2
—H	−13 (HI gaz)

Prawidłowość ta załamuje się jednakże przy rozpatrywaniu przesunięć chemicznych protonów atomu węgla związanego z atomem pierwiastka nie należącego do drugiego okresu układu okresowego (rys. 2.28). Efekt ten może być wynikiem dużej anizotropii diamagnetycznej wiązania CH_3—A. Ten sam *efekt anizotropii wiązania* decyduje o zmianie wartości przesunięcia chemicznego protonów związanych z takimi centrami anizotropii,



Rys. 2.28. Zależność pomiędzy przesunięciem chemicznym protonów grupy CH_3 a elektroujemnością pierwiastka w położeniu α

jak pierścień aromatyczny, wiązanie C=O, C≡C itp. Sąsiednie pojedyncze wiązanie C—C działa również odsłaniająco na jądro atomu wodoru. W widmie protony grup $R—CH_3$, R_2CH_2, R_3CH dają sygnały o wzrastających wartościach przesunięcia chemicznego w skali δ, co wiąże się ze zwiększeniem efektu odsłaniającego na skutek kolejnego podstawienia alkilowego. Efekt anizotropowy wiązania C—C ujawnia się także w zróżnicowaniu przesunięcia chemicznego protonów w cykloheksanie (δ = 1,44 ppm), w porównaniu z przesunięciem protonów metylenowych w węglowodorach o łańcuchu prostym (δ = 1,25 ppm dla *n*-heksanu i *n*-heptanu), oraz wywiera wpływ na wielkość przesunięcia chemicznego protonów aksjalnych i ekwatorialnych. W układach sztywnych jądra atomu wodoru w pozycji aksjalnej są zwykle przesłaniane silniej, niż jądra atomu wodoru usytuowanego ekwatorialnie ($\Delta\delta_{ae}$ = 0,1–0,6 ppm). To ostatnie zróżnicowanie może być także spowodowane efektami dodatkowymi; głównie efektem odpychania i obecnością wewnątrzcząsteczkowego pola elektrycznego. Ogólnie, zróżnicowania geometryczne mają znaczny wpływ na wielkość przesunięcia chemicznego protonów i stanowią czynnik umożliwiający rozróżnienie poszczególnych konformerów.

Silne odsłanianie protonów w pierścieniu benzenu wiąże się z *efektem prądu pierścieniowego*, charakterystycznego dla wszystkich układów aromatycznych. Wprowadzenie podstawnika do pierścienia benzenowego powoduje zmianę przesłaniania protonów w po-

zycjach *orto*, *meta* i *para*, w porównaniu z wartością stałej przesłaniania w pierścieniu niepodstawionym. Grupy elektronoakceptorowe zmniejszają stałą przesłaniania tak, że proton w pozycji *orto*, *meta* i *para* rezonuje przy niższej wartości natężenia pola niż proton w benzenie. Podstawniki elektronodonorowe przesuwają rezonans w kierunku wyższego natężenia pola. Właściwość ta znajduje wytłumaczenie w zmianach gęstości elektronowej wokół atomów. Rozpatrując wartości przesunięcia chemicznego dla szeregu związków obserwuje się, że zarówno wpływ indukcyjny podstawnika, jak i anizotropia wiązania ujawnia się ze słabnącą siłą w miarę oddalania od rozpatrywanego protonu (por. tab. 14.7).

Rozpatrując wartość przesunięcia chemicznego należy uwzględnić także *efekt oddziaływań międzycząsteczkowych*, polegających na asocjacji, dezasocjacji lub kompleksowaniu. W uproszczeniu można przyjąć, że efekty te ulegają zminimalizowaniu przy użyciu rozpuszczalników niepolarnych (CCl_4) oraz przy rozcieńczeniach zwykle stosowanych (5–15%).

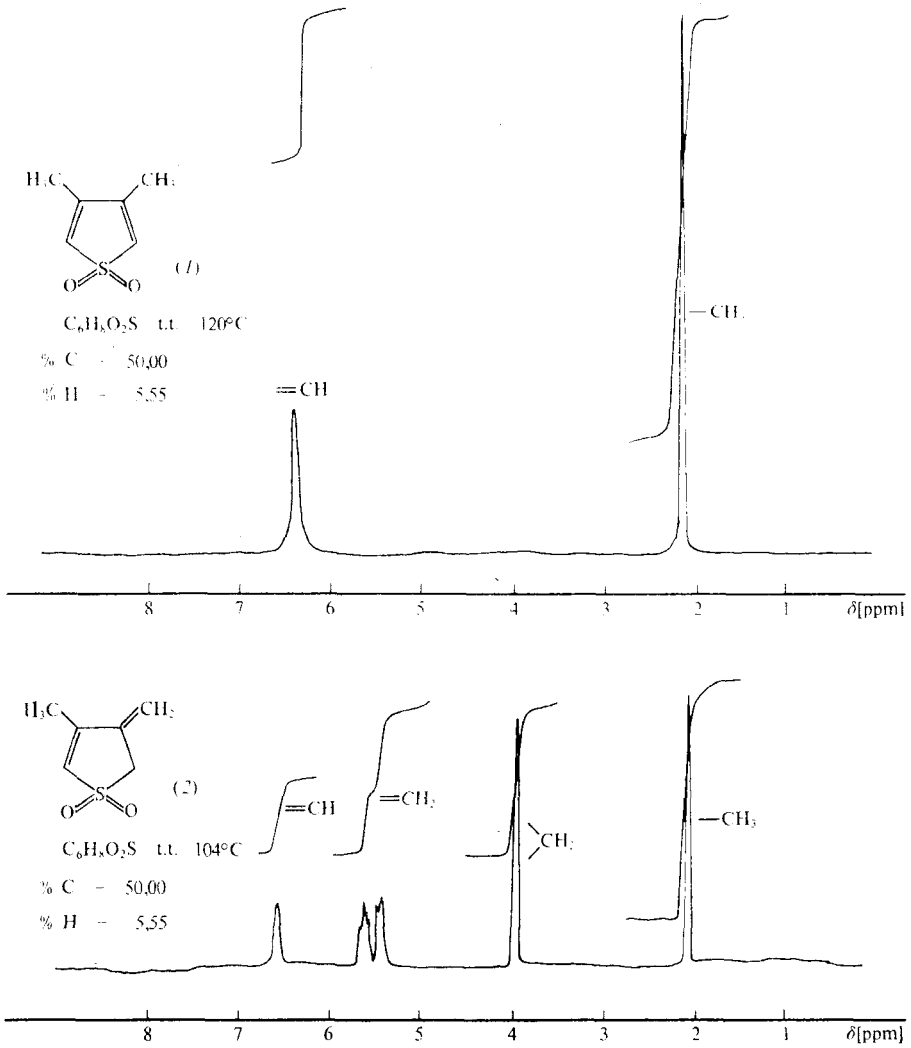
Wpływ rozpuszczalnika ujawnia się szczególnie w przypadku występowania silnych wiązań wodorowych. Pasma protonu grupy hydroksylowej lub grup aminowych mogą zmieniać swoje położenie w szerokim zakresie widma, w zależności od charakteru i stopnia zasocjowania substancji badanej. Zmiana położenia pasma pod wpływem zmiany rozpuszczalnika lub zmiany stężenia roztworu stanowi wskazówkę dla oceny występowania wiązania wodorowego lub oddziaływania typu dipol–dipol. Tego rodzaju badania mogą być pomocne przy ustalaniu geometrii cząsteczki. Szczególnie warte uwagi są kompleksy tworzone z benzenem lub pirydyną, użytymi jako rozpuszczalniki w badaniach widmowych. Oddzielne zagadnienie stanowi zmiana przesunięcia chemicznego pod wpływem substancji paramagnetycznych **2.5.5.**

Względna intensywność sygnału

Intensywność sygnału nie jest proporcjonalna do wysokości pasma, lecz do obszaru powierzchni pod krzywą. Obliczenia wielkości powierzchni pasma dokonuje się automatycznie za pomocą odpowiedniego urządzenia integrującego. Odcinki krzywej integracji równoległe do osi x wskazują na brak sygnału w tym obszarze. Natomiast wysokość odcinków prostopadłych jest proporcjonalna do ilości protonów równoważnych, dających jedno pasmo. Na rysunku 2.29 przedstawiono widma dwóch izomerów o składzie $C_6H_8O_2S$. Izomery te różnią się liczbą grup CH_3 oraz miejscem podwójnego wiązania. Wobec równoważności protonów w obu grupach CH_3 i równoważności protonów grup $=CH$, w widmie izomeru (*1*) występują tylko dwa sygnały o stosunku intensywności 2:6 (1:3). Przy ogólnej liczbie ośmiu protonów w cząsteczce oznacza to ich odpowiednie zróżnicowanie: 2 protony $=CH$ i 6 protonów w dwóch grupach CH_3. W widmie izomeru (*2*) ta sama ilość 8 protonów rozkłada się w stosunku 1:1:1:2:3, określonym jak i poprzednio z wysokości odcinków krzywej integracji. Stosunek ten odpowiada podanemu na rys. 2.29 przyporządkowaniu protonów.

W widmie PMR pasma sygnałów rezonansowych charakteryzują się zróżnicowaną ostrością. Niektóre sygnały, jak np. protonu grupy —NH, stanowią przykład szerokiego pasma, trudnego nieraz do wyodrębnienia z poziomu szumów. Efekt poszerzenia pasma związany jest z szybkością wymiany protonu przy atomie azotu i z elektrycznym momentem kwadrupolowym jądra ^{14}N. Ogólnie, *efekt poszerzenia pasma* jest związany

z czasem powrotu jądra do stanu podstawowego, czyli z czasem relaksacji. Oznaczenie szerokości w polowie pasma bywa przydatne dla określenia charakteru protonu i ustalenia efektów sterycznych.



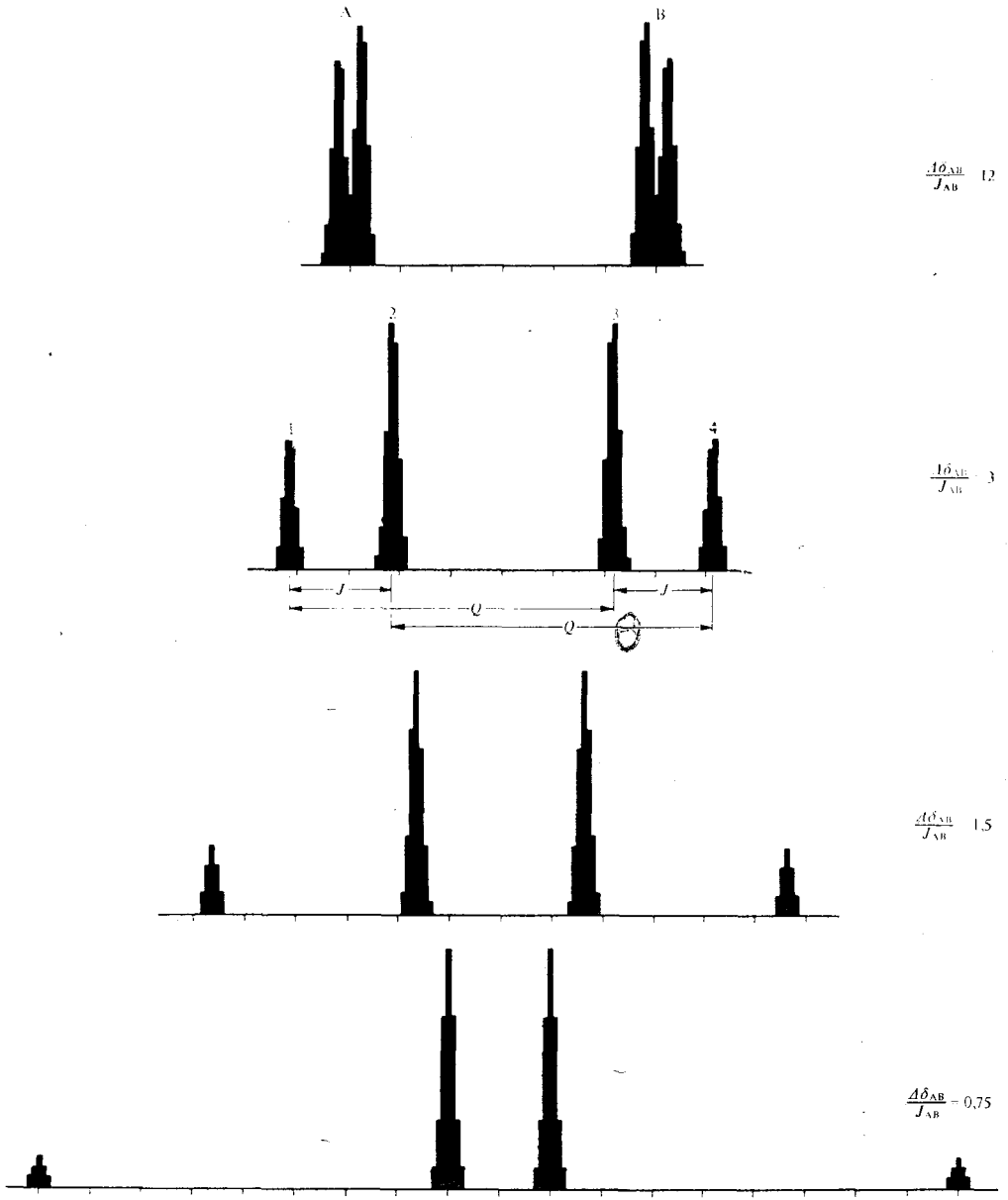
Rys. 2.29. Zintegrowane widma PMR izomerów o wzorze $C_6H_8O_2S$ informują nie tylko o różnicy w budowie cząsteczki, lecz pozwalają także na ustalenie ilości protonów równoważnych

System spinowo-spinowy

Interpretacja rozszczepień multipletowych obserwowanych w widmach PMR daje najwięcej informacji na temat zależności strukturalnych i konformacyjnych rozpatrywanych protonów w czasteczce związku chemicznego. Dla zaklasyfikowania układu do określonego systemu spinowo-spinowego należy ustalić liczbę jader wzajemnie sprzężonych, uwzględniając ich przesunięcia chemiczne i stałe sprzężenia. Tak określony system należy następnie odnieść do konkretnego układu chemicznego, strukturalnego i konformacyjnego. Dla

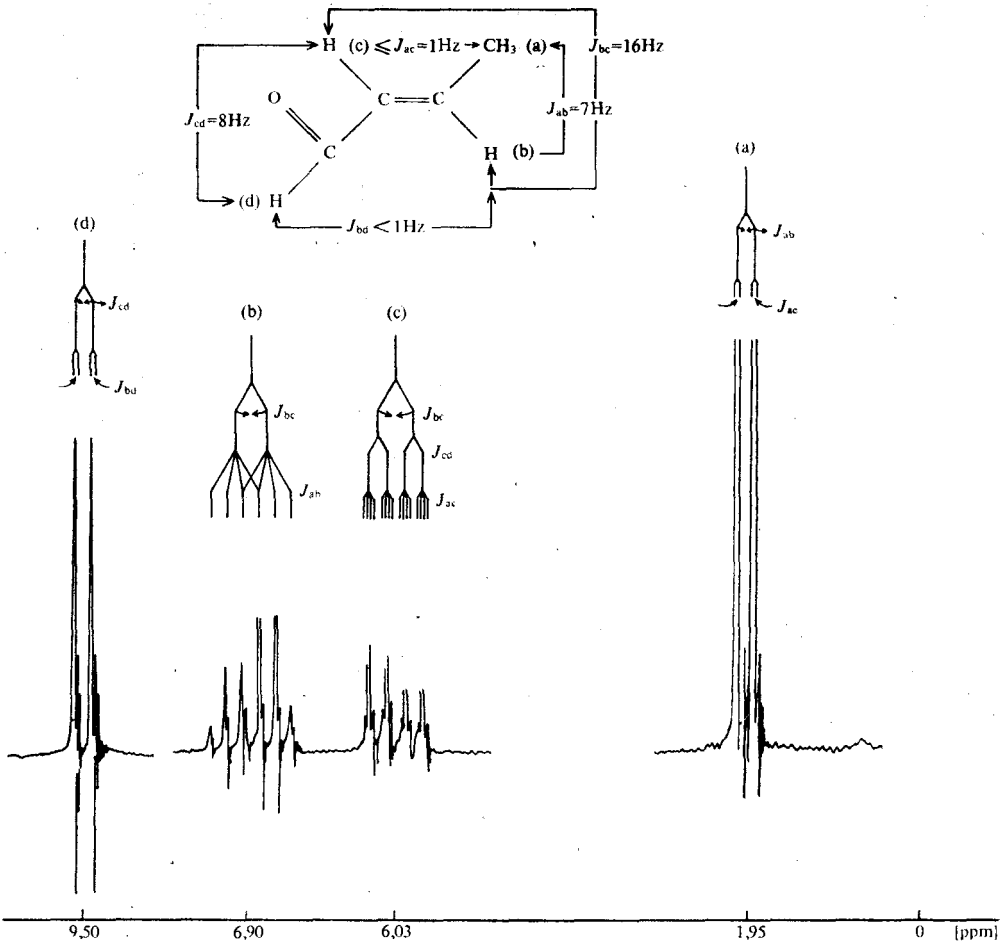
systemów A_mX_n, w przypadku gdy stosunek różnicy przesunięcia chemicznego protonów $\delta_A - \delta_X = \Delta\delta_{AX}$ do wartości stałej sprzężenia J_{AX} jest duży ($\geqslant 6$), widmo określa się jako *widmo pierwszego rzędu*. Gdy nie uzyskuje się widma pierwszego rzędu, analiza rozszczepień w multipletach staje się bardziej skomplikowana. Metody zezwalające na uproszczenie widma bardziej złożonego do widma pierwszego rzędu zostały omówione w **2.5.4.**

Sprzężenie między dwoma protonami A i B daje widmo, w którym występują cztery linie (*1*, *2*, *3*, *4*): dwie dla części A i dwie dla części B (rys. 2.30). Odległości między liniami



Rys. 2.30. Zmiany intensywności i odległości pasm w parach dubletów AB wynikające ze zmiany stosunku $\Delta\delta_{AB}/J_{AB}$

1 i *2* oraz *3* i *4* są jednakowe i równe stałej sprzężenia *J*. Odległości między linią *1* i *3* lub *2* i *4* (*Q*) mogą być różne dla różnych układów AB. Wartość *Q* zależy od różnicy przesunięcia chemicznego $\Delta\delta_{AB}$. Także względne intensywności linii zewnętrznych i wewnętrznych multipletu zależą od stosunku $\Delta\delta_{AB}/J$. Gdy $\Delta\delta_{AB} = 0$ nie obserwuje się sprzężenia, obydwa protony dają jedną linię rezonansową, a widmo przechodzi do systemu A_2.



Rys. 2.31. Analiza sprzężeń spinowo-spinowych w widmie PMR aldehydu krotonowego

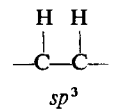
Rysunek 2.31 przedstawia widmo aldehydu krotonowego, za pomocą którego można zilustrować przykładowo analizę rozszczepień multipletowych, pozwalającą na właściwą interpretację sygnałów w widmie. Obserwowane rozszczepienia są wynikiem sprzężeń wicynalnych $^3J_{ab}$, $^3J_{bc}$, $^3J_{cd}$ rzędu 7–16 Hz, oraz sprzężeń dalekiego zasięgu $^4J_{ac} \cong 1$Hz i $^4J_{bd} < 1$ Hz. W przypadku protonów b i c stanowiących układ AB, dla każdego z nich obserwuje się ponadto sprzężenie z dwoma nierównoważnymi grupami jąder. Dublet jednego z protonów jest rozszczepiony na skutek sprzężenia z grupą metylową na dwa częściowo na siebie nachodzące kwartety. Drugi dublet AB ulega rozszczepieniu na następną parę dubletów, a ponadto daje się obserwować rozszczepienie każdego pasma dubletu na kwartety, powstałe w wyniku sprzężenia dalekiego zasięgu z protonami grupy CH_3.

Tak przeprowadzona analiza pozwala na stwierdzenie, że z dwóch protonów alkenowych sygnał protonu b usytuowany jest przy niższych wartościach natężenia pola (6,90 ppm), a sygnał protonu c jest przesunięty w górę pola do 6,03 ppm. Oznakowanie protonów a i d nie budzi wątpliwości, ponieważ obszar około 2 ppm jest charakterystyczny dla sygnału grupy CH_3 związanej z atomem węgla zhybrydyzowanym sp^2, a położenie protonu aldehydowego (9,50 ppm) jest szczególnie charakterystyczne, ponieważ niewiele protonów rezonuje przy tak niskich wartościach natężenia pola.

Tabela 2.33

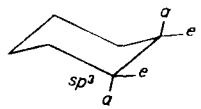
Wicynalne stałe sprzężenia $^3J_{HH}$ [Hz]

Układ /Stopień hybrydyzacji/ Długość wiązań



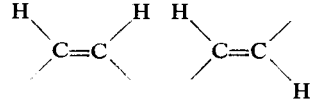
C—C 0,154 nm

$^3J_{HH}$ 7–9 Hz



C—H 0,1095 nm

$^3J_{HH}$	obi.	obs.
ae	1,8	2,3
aa	9,0	6–10
ee	1,8	2–3



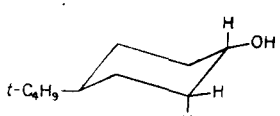
C=C 0,134 nm C—H 0,106 nm

$^3J_{HH}$	obi.	obs.
cis	6,1	5,7–7
trans	11,9	13,2–16,2

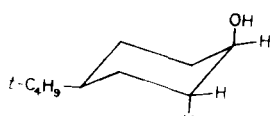
Przykłady wartości stałych sprzężenia w podstawionych alkanach, cykloalkanach i w układzie aromatycznym

$CH_3CHX—CHX—CH_3$

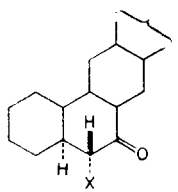
	X	$^3J_{HH}$
mezo	Br	7,8–8,8†
dl	Br	3,0–3,1†
mezo	Cl	6,3–7,4†
dl	Cl	3,28
mezo	OAc	3,56
dl	OAc	5,10
mezo	C_6H_5	9,91
dl	C_6H_5	7,01



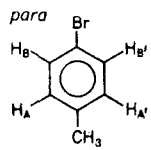
$J_{cis} = 4,3$
$J_{trans} = 19,0$



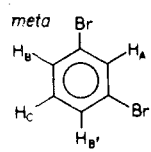
$J_{cis} = J_{trans} = 3,0$



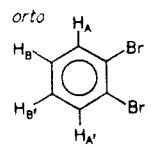
X	$^3J_{HH}$
F	10,4
Cl	11,4
Br	11,8
I	11,9



$J_{AB} = 8,1$
$J_{AA'} = 2,3$
$J_{BB'} = 2,3$
$J_{BB'} = 0,6$



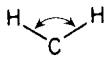
$J_{BC} = 8,1$
$J_{AB} = 1,8$
$J_{AC} = 0,4$

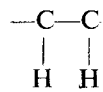


$J_{AB} = 8,1$
$J_{BB'} = 7,3$
$J_{meta} = 1,5$
$J_{para} = 0,5$

† Zależne od rozpuszczalnika.

Stałe sprzężenia, ich wielkość i znaczenie w analizie strukturalnej i konformacyjnej

Określenie wielkości stałej sprzężenia (J) w sklasyfikowanych układach spinowo-spinowych ma na celu dalsze sprecyzowanie charakteru protonów włączonych w system. Geminalne stałe sprzężenia obserwuje się w układach sztywnych. Ich wartość liczbowa w przybliżeniu zależy od kąta  . Ogólnie, dla atomów węgla o niezakłóconej hybrydyzacji sp^3 stała sprzężenia bliska jest 12 Hz. Odkształcenie od kątów tetraedru powoduje zmianę tej wartości. Sąsiedztwo heteroatomu wywiera także wpływ różnicujący.

Zgodnie z wyliczeniem teoretycznym podanym przez Karplusa, wicynalne stałe sprzężenia są zadawalająco opisane jako funkcja kąta dwuściennego fragmentu  .

Na wartości liczbowe wywiera wpływ stopień hybrydyzacji atomów węgla, elektroujemność podstawników i związana z tym długość układu H—C—C—H. Wpływ stopnia hybrydyzacji atomów węgla, długości wiązań, elektroujemności podstawnika i układów konformacyjnych ilustrują przykłady podane w tab. 2.33.

Jednocześnie ze wzrostem zdolności rozdzielczej spektrometrów stało się możliwe obserwowanie w widmach PMR subtelnych rozszczepień multipletowych, pochodzących od sprzężeń spinowo-spinowych dalekiego zasięgu. W sprzężeniu tego typu biorą zarówno udział elektrony π jak i elektrony σ. Stałe sprzężenia dalekiego zasięgu rzadko przekraczają wartość 3 Hz. Czynnikiem sprzyjającym ujawnianiu się sprzężeń dalekiego zasięgu jest możliwość delokalizacji elektronów π.

2.5.3. Technika eksperymentalna

W spektroskopii PMR ze względów technicznych i praktycznych większość widm wykonuje się dla roztworów substancji badanych w odpowiednio dobranym rozpuszczalniku. Ogólną zasadą jest stosowanie rozpuszczalników w miarę „obojętnych" dla uniknięcia oddziaływań międzycząsteczkowych. Wskazane jest stosowanie roztworów rozcieńczonych, jednak względy techniczne narzucają konieczność pracy w zakresie stężeń 5–15%. W rezonansie protonowym dla uniknięcia zakłóceń spowodowanych widmem własnym rozpuszczalnika stosuje się przeważnie rozpuszczalniki deuterowane, jak $CDCl_3$, D_2O, DMSO-d_6, benzen-d_6, CD_3OD, aceton-d_6 i inne o zastosowaniu specjalistycznym, jak np. CF_3COOH, szczególnie przydatny w analizie aminokwasów i peptydów. Wymiana wodoru na deuter w większości przypadków nie jest 100%-owa i należy liczyć się z obecnością sygnału pochodzącego od śladowych ilości cząsteczek niezdeuterowanych (np. dla $CDCl_3$ ślad protonu występuje przy 7,25 ppm). Korzystne jest stosowanie prawie obojętnego i pozbawionego protonów tetrachlorku węgla, jednak wiele związków nie wykazuje dostatecznej w nim rozpuszczalności. Najczęściej stosuje się $CDCl_3$ zdeuterowany powyżej 99%.

Dla określenia przesunięcia chemicznego, do roztworu substancji badanej wprowadza się odpowiednie wzorce wewnętrzne. Do najczęściej stosowanych należy TMS, odznaczający się cennymi zaletami: 1) sygnał protonów grupy metylowej leży w zakresie, w którym pra-

wie nie obserwuje się sygnałów innych protonów; 2) jest lotny i może być łatwo usunięty z próbki po wykonaniu widma; 3) rozpuszcza się dobrze w większości rozpuszczalników organicznych; 4) jest chemicznie obojętny, nie reaguje z próbką. Słaba rozpuszczalność TMS w wodzie powoduje, że do badań w D_2O lub CD_3OD stosuje się sól kwasu 2,2-dimetylo-2-silapentano-5-sulfonowego $CH_3(CH_3)_2Si(CH_2)_3SO_3Na$. Często jako wzorce dodatkowe wykorzystuje się pasma protonów H_2O i C_6H_6. Znacznie rzadziej korzysta się z wzorców zewnętrznych (np. zatopiona kapilara z TMS), wymaga to bowiem wprowadzania poprawek obliczeniowych.

Ciecze można analizować bez rozpuszczalnika, o ile ich lepkość nie jest zbyt duża. W widmach cieczy należy liczyć się z możliwością oddziaływań międzycząsteczkowych, przejawiających się w silnej zależności przesunięcia chemicznego od temperatury i rozpuszczalnika. Rozpuszczalniki aromatyczne, benzen i jego homologi, a także pirydyna, mają znaczny wpływ na zmianę przesunięcia chemicznego, ze względu na dużą anizotropię diamagnetyczną wynikającą z obecności wzbudzonego prądu pierścieniowego. Dlatego też porównanie wielkości przesunięcia chemicznego protonów w widmach tej samej substancji, wykonanych w roztworze benzenowym i w innym rozpuszczalniku, np. CCl_4, może stanowić dodatkową wskazówkę w badaniach strukturalnych.

Przed analizą z badanej próbki należy dokładnie usunąć ślady wilgoci i rozpuszczalników, z wyjątkiem tego, w którym się widmo oznacza, ażeby nie zafałszować obrazu widma. Po analizie i usunięciu rozpuszczalnika i TMS badana próbka pozostaje praktycznie niezmieniona.

2.5.4. Metody dodatkowe, ułatwiające interpretację widm PMR

Analiza widma PMR nie zawsze prowadzi do jednoznacznych ustaleń. W rozstrzyganiu wątpliwości pomaga stosowanie metod dodatkowych, które można podzielić na metody chemiczne i fizyczne. Metody chemiczne pozwalają na precyzyjne przyporządkowanie pasma odpowiednim protonom w cząsteczce. Metody fizyczne prowadząc do odnalezienia pasm jąder wzajemnie na siebie oddziałujących pozwalają na ustalenie ich zależności strukturalnych i konformacyjnych. W przyporządkowaniu pasma protonom o charakterze kwasowym jest pomocna *reakcja podstawienia izotopowego*, tj. wymiany tegoż protonu na deuter. (Reakcję tę zazwyczaj przeprowadza się przez kilkuminutowe wytrząsanie roztworu substancji badanej z paroma kroplami D_2O.) Porównanie widm przed i po wymianie na deuter pozwala na ustalenie, które pasmo w widmie należało do protonów o charakterze kwasowym (protony —OH, —NH, $—CH_2SO_2$ itp.).

Jedną z możliwości przeanalizowania widma za pomocą metod fizycznych jest zastosowanie techniki *rezonansu podwójnego*. Postępowanie eksperymentalne sprowadza się do dodatkowego naświetlania badanej próbki wybraną częstością ν_2, odpowiadającą częstości rezonansowej protonu lub grupy protonów, o których wiadomo lub co do których istnieje podejrzenie, że ulegają oddziaływaniu z innym jądrem w czasteczce. Następnie obserwuje się zmiany w zarejestrowanym widmie rezonansu podwójnego. Zmiany dotyczą tylko tych sygnałów, które należą do protonów oddziałujących z protonami o częstości rezonansowej wybranej do naświetlania.

Tabela 2.34

Charakterystyka metod stosowanych w technice podwójnego rezonansu

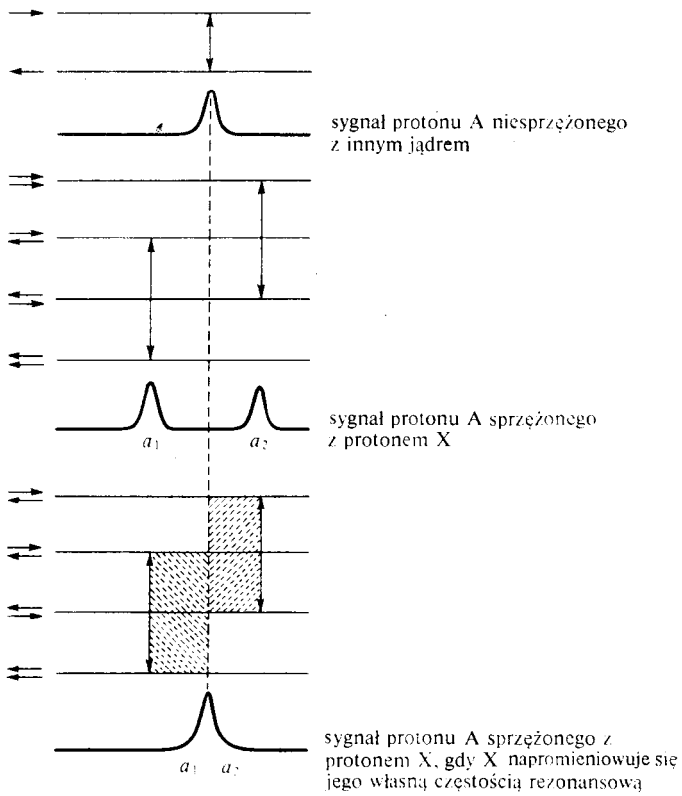
Metoda rezonansu podwójnego	Warunek eksperymentu	Efekt wywołany w widmie
Odsprzęganie spinów	$\gamma H_0/2\pi > 2J$	uproszczenie multipletu
NOE — efekt jądrowy Overhausera	$\gamma H_0/2\pi <$ szerokość połówkowa pasma	zmiana wielkości obszaru pod krzywą absorpcji
INDOR — podwójny rezonans jądrowo-jądrowy	$\nu_1/H_0 = \text{const}$	pojawienie się amplitudy ujemnej i dodatniej dla obserwowanych linii

Zależnie od sposobu i siły naświetlania uzyskuje się zmienne efekty, przedstawione w tab. 2.34. Różnorodność efektów charakterystycznych dla poszczególnych metod rezonansu podwójnego wynika z odmiennego, w każdym przypadku, zróżnicowania populacji stanów spinowych sprzężonych jąder, wywołanych dodatkowym naświetlaniem jego częstością rezonansową. Odpowiednio dobrana metoda rezonansu podwójnego ułatwia problem analityczny dzięki jednej z dwóch możliwości. Pozwala bowiem na uproszczenie multipletu, powstające w wyniku silnego naświetlania, lub też pozwala na odnalezienie pary jąder o spinach wzajemnie sprzężonych.

Odsprzęganie spinów

Rysunek 2.23 przedstawia zachowanie się pojedynczego jądra w polu magnetycznym, natomiast na rys. 2.32 zilustrowano zmiany poziomów energetycznych jądra A sprzężonego z jądrem X (dwa pasma w widmie) i sytuację obserwowaną w widmie, gdy jądro X sprzężone z jądrem A naświetla się dodatkowo jego własną częstością rezonansową. Dla każdego jądra o $I = 1/2$ w polu magnetycznym możliwe są tylko dwie orientacje. Przejście z niższego na wyższy poziom energetyczny daje w widmie jedno pasmo. Gdy jednak proton A sprzęga się z protonem X, wówczas ilość możliwych poziomów energetycznych zwiększa się do czterech, ponieważ istnieje równe prawdopodobieństwo wzajemnego rozłożenia spinów obu jąder w ustawieniach równoległych i antyrównoległych. Tak więc ilość przejść energetycznych możliwa dla protonu A sprzężonego z protonem X wzrośnie do dwóch (przejścia a_1 i a_2), a w widmie pojawią się dwa pasma równoodległe od hipotetycznej linii niesprzężonego protonu A. Jeśli teraz proton X sprzężony z protonem A naświetli się jego własną częstością rezonansową, to nasycenie tą częstością spowoduje dla tego protonu tak szybkie przejście między poziomami energetycznymi, że orientacje spinowe napromieniowanego protonu X ulegną uśrednieniu. Proton A sprzężony z protonem X o uśrednionej orientacji spinów zachowa się tak, jak gdyby sprzężenie w ogóle nie istniało i dla protonu A w widmie pojawi się tylko jedno pasmo (odpowiadające obu przejściom a_1 i a_2).

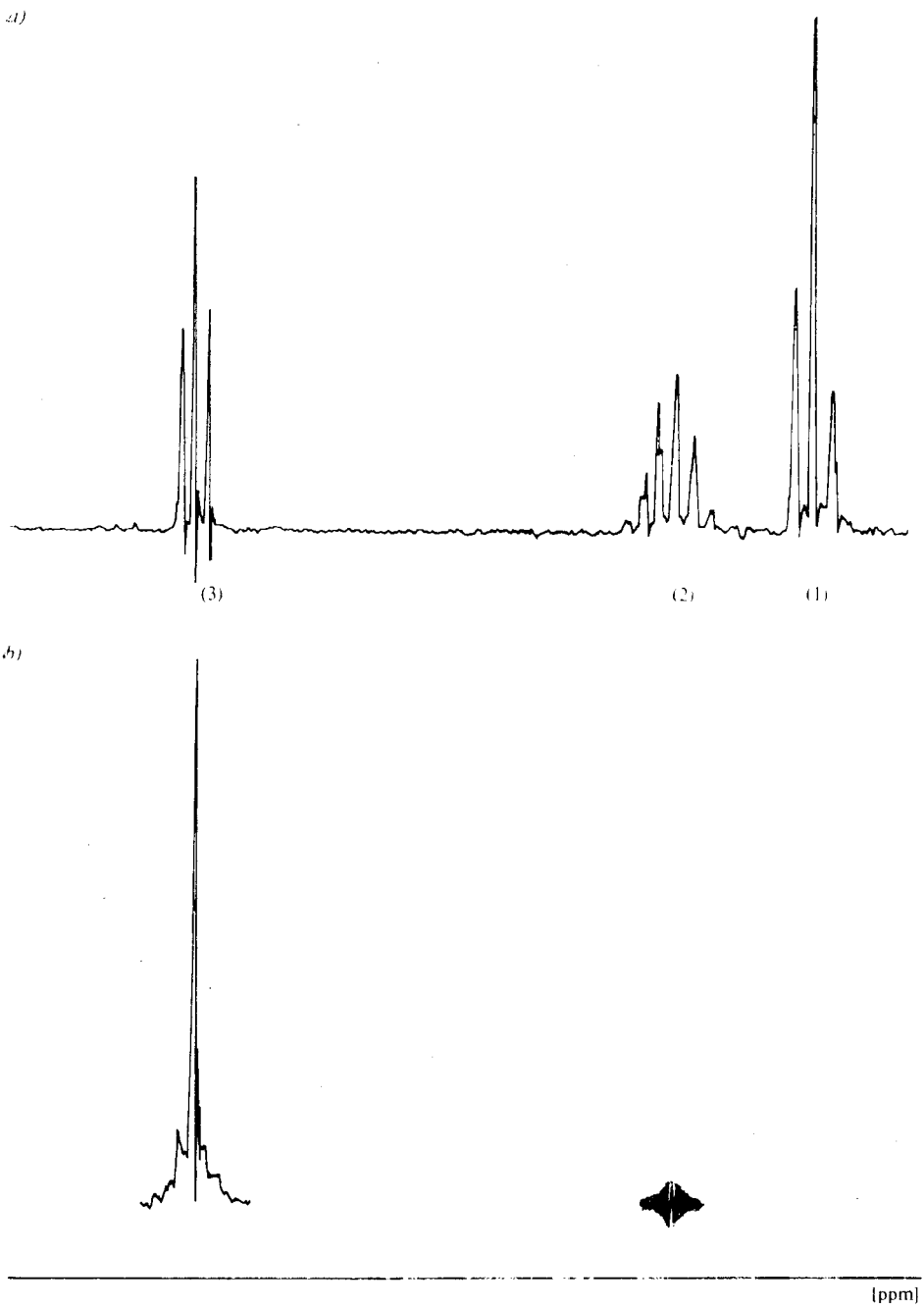
Właściwe przeprowadzenie eksperymentu odsprzęgania spinów wymaga pewnego oddalenia pasm należących do protonów wzajemnie sprzężonych i wymaga, ażeby szerokości tych pasm były odpowiednio małe w porównaniu z różnicą częstości rezonansowych mierzoną w środkach pasm. Jeżeli te warunki zostaną spełnione, to obserwowany multiplet przyjmie taką postać, jak gdyby grupa protonów naświetlanych w ogóle nie istniała (rys. 2.33).



Rys. 2.32. Zmiany w populacji układów spinowych na poziomach energetycznych jądra A niesprzężonego z innym jądrem i w systemie AX podczas eksperymentu odsprzęgania spinów

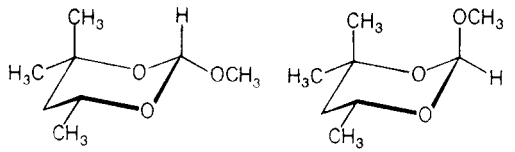
Efekt jądrowy Overhausera — NOE

Zjawisko znane pod nazwą efektu jądrowego Overhausera jest wynikiem wzajemnego oddziaływania jąder magnetycznych w procesie powrotu do stanu podstawowego, czyli w *procesie relaksacji*. Oddziaływanie to jest silnie uzależnione od oddalenia jąder i praktycznie dotyczy tylko jąder znajdujących się w bliskim sąsiedztwie. Tym samym obserwacja widma pozwala na odnalezienie pary jąder blisko siebie położonych. Jeżeli dwa jądra A i X są tak rozmieszczone w przestrzeni, że mogą oddziaływać wzajemnie na swoje procesy relaksacji, to nasycenie jądra X jego własną częstością rezonansową będzie prowadziło do znacznego wzrostu intensywności sygnału jądra A i na odwrót. Eliel i Nader



Rys. 2.33. Odnalezienie jąder o spinach wzajemnie sprzężonych za pomocą techniki odsprzęgania spinów. Widmo fragmentu $\underset{(1)}{CH_3}—\underset{(2)}{CH_2}—\underset{(3)}{CH_2}—C=O$: *a*) widmo normalne, *b*) widmo podwójnego rezonansu. Na skutek odsprzężenia spinów tryplet grupy CH_2 (3) został uproszczony do singletu. Częstość naświetlania równa się częstości rezonansowej protonów grupy CH_2 (2)

[1] zastosowali NOE (ang. *Nuclear Overhauser Effect*) do odróżnienia izomerów *cis*- i *trans*-2-metoksy-4,4,6-trimetylo-1,3-dioksanu:

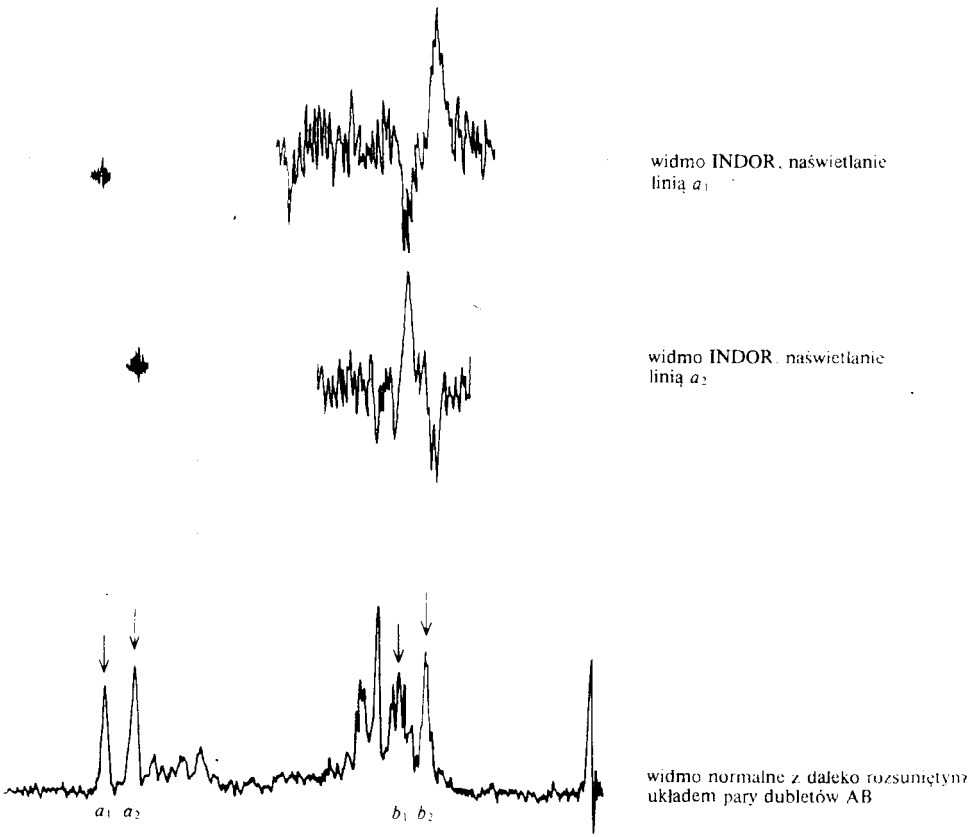


(1) (2)

Nasycenie jednego z dwóch singletów grup CH_3 prowadzi do wzrostu intensywności sygnału protonu w pozycji 2 w związku (1), którego to efektu nie obserwuje się w widmie związku (2), co jednoznacznie odróżnia układ *cis* od układu *trans*.

Podwójny rezonans jądrowo-jądrowy — INDOR

Technika INDOR (ang. *Internal Double Resonance*), jako jedna z technik rezonansu podwójnego, polega na przemiataniu widma częstością rezonansową ν_2 jednej linii sygnału wybranego protonu, przy zachowaniu stałego stosunku częstości obserwacyjnej ν_1 do H_0.

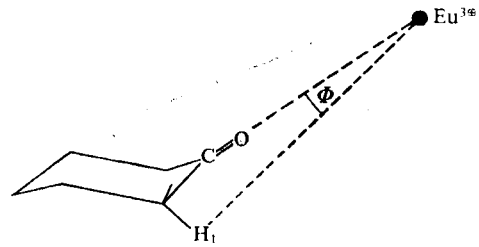


Rys. 2.34. Odnalezienie jąder o spinach wzajemnie sprzężonych za pomocą techniki INDOR

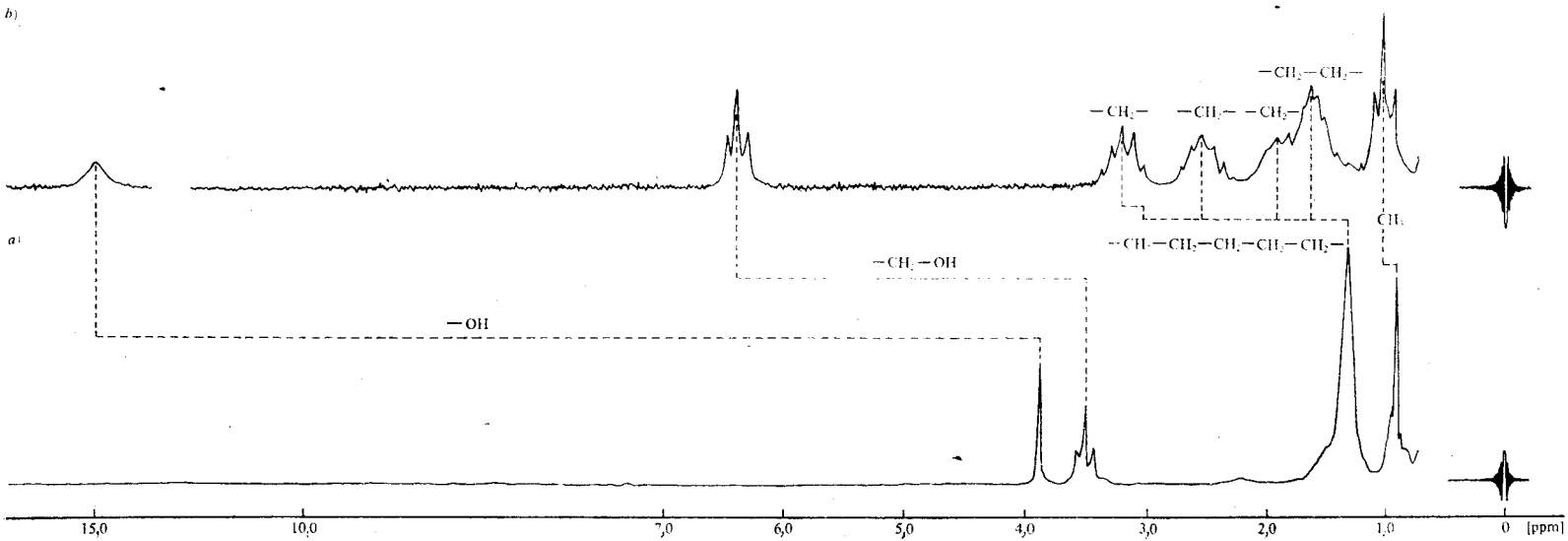
Zmiany intensywności linii absorpcyjnej (sygnały INDOR) występują tylko wtedy, gdy istnieje zależność energetyczna między częstością dodatkową, wybraną do naświetlania, i częstością rezonansową, przy której obserwowany sygnał występuje. Na skutek zmiany populacji stanów spinowych i zmiany prawdopodobieństwa wystąpienia przejścia pojedynczego zmienia się intensywność sygnałów. Efekt tych zmian uwidacznia się w widmie w sposób zilustrowany na rys. 2.34, na którym podany jest fragment dwuspinowego układu AB. W widmie INDOR pojawiają się dwie amplitudy — dodatnia i ujemna. Amplituda dodatnia charakteryzuje tzw. *przejście progresywne*, w którym przejścia naświetlane i obserwowane stanowią jedną serię, tj. obydwa sygnały są zewnętrznymi bądź wewnętrznymi składnikami dubletów AB. Ujemna wartość amplitudy odpowiada *przejściu regresywnemu* (sygnały obserwowany i naświetlany nie są symetryczne w stosunku do środka układu AB). Dzięki technice INDOR, jak i dzięki innym wyżej opisanym można „wychwycić" układ pary dubletów AB nawet w skomplikowanym widmie.

2.5.5. Zastosowanie substancji paramagnetycznych do analizy widm PMR

Zastosowanie substancji paramagnetycznych, zwanych ogólnie *odczynnikami przesunięcia chemicznego*, wprowadza dodatkowe ułatwienia w analizie widm PMR. Do odczynników najczęściej w tym celu stosowanych należą kompleksy 2,2,6,6-tetrametyloheptandionu (dipiwaloilometanu — dpm) i 1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetylooktandionu (fod), z europem lub prazeodymem. Zawarty w tych związkach jon lantanowca wykazuje dalszą możliwość zwiększania liczby koordynacyjnej i tworzenia nowych kompleksów z cząsteczkami związków organicznych, zawierających heteroatomy z wolnymi parami elektronowymi. Jest to oddziaływanie typu kwas–zasada, w którym jon lantanowca spełnia rolę kwasu Lewisa. Ponieważ jony lantanowców należą do kwasów twardych, ich zdolność do kompleksowania przejawia się najsilniej w reakcji z zasadami twardymi, a więc z zasadami zawierającymi atomy tlenu lub azotu. Z tych też względów takie heteroatomy, jak siarka czy fosfor, nie kompleksują z lantanowcami. Jony lantanowców wykazują znaczny moment paramagnetyczny. Najczęściej wykorzystuje się jony $Eu^{3\oplus}$, ponieważ charakteryzują się one krótkim czasem relaksacji elektronowej i wywołują znaczne zmiany w przesunięciach chemicznych protonów zasady, z którą są skompleksowane, nie powodując w sposób wyraźny poszerzenia pasm. W przeciwieństwie do $Eu^{3\oplus}$, jony $Gd^{3\oplus}$ wywołują znaczne poszerzenie linii i wykorzystywane są czasem do celowego poszerzenia pasma. Kompleksy jonów $Eu^{3\oplus}$ z zasadami mają na ogół skład 1:1 i ze względu na dobre ekranowanie elektronów z poziomu $4f$ nie występuje nakładanie się niesparowanych elektronów lantanowca z elektronami ligandu. Można więc przyjąć w uproszczeniu, że jedyne oddziaływanie między nimi jest to oddziaływanie tzw. *pseudokontaktowe* lub *dipolarne*, czyli oddziaływanie poprzez przestrzeń. Oddziaływanie jonu lantanowca na poszczególne protony skompleksowanej z nim zasady, w przybliżeniu zależne jest od odległości i kąta między danym protonem a jonem lantanowca w wytworzonym kompleksie. Wprowadzenie kompleksu jonu lantanowca do roztworu badanej próbki wywołuje zmiany przesunięcia chemicznego poszczególnych protonów (przesunięcia wzbudzone), których wielkość



Rys. 2.35. Zależność kątowa i odległościowa pomiędzy protonami zasady a jonem skompleksowanego lantanowca

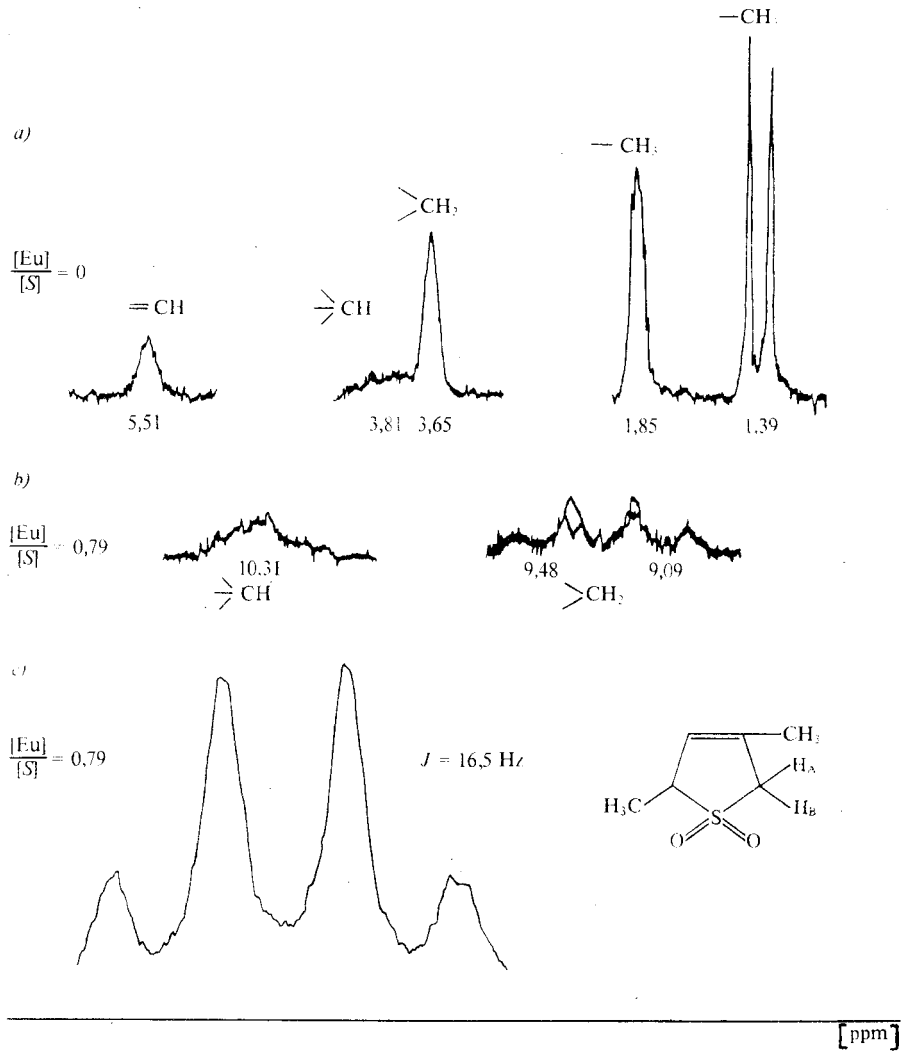


Rys. 2.36. Widma PMR *n*-heptanolu: *a*) widmo diamagnetyczne — roztwór w CCl_4, *b*) widmo paramagnetyczne — roztwór w CCl_4 po dodaniu $Eu(dpm)_3$

jest uzależniona od odległości i kąta w sposób zdefiniowany równaniem:

$$\Delta\delta = \delta_i - \delta_{i(\text{ind})} = K\frac{3\cos^2\Phi - 1}{r^3} \tag{2.20}$$

w którym $\Delta\delta$ jest równe różnicy przesunięcia chemicznego i-tego protonu δ_i obserwowanego w widmie normalnym (diamagnetycznym) i przesunięcia chemicznego $\delta_{i(\text{ind})}$ i-tego protonu w widmie paramagnetycznym (po dodaniu jonu $Eu^{3\oplus}$). Kąt Φ między linią przechodzącą przez oś symetrii skompleksowanego jonu paramagnetycznego a wektorem r, gdy r jest odległością między metalem a i-tym protonem ligandu (rys. 2.35). K jest to stała zależna od magnetycznych właściwości kompleksu.



Rys. 2.37. Widma 1,1-ditlenku 2,4-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu: *a*) widmo diamagnetyczne w roztworze CCl_4, *b*) fragmenty widma paramagnetycznego po dodaniu $Eu(fod)_3$, *c*) powiększony sygnał protonów CH_2 w widmie paramagnetycznym przy stosunku molowym stężenia kompleksu $Eu^{3\oplus}$ do stężenia substratu wynoszącym 0,79

Jak wynika z rysunku 2.35, poszczególne protony zasady są w różnym stopniu uzależnione w przestrzeni (różne r i Φ) od wpływu jonu $Eu^{3\oplus}$. W widmie paramagnetycznym zależność ta powoduje zróżnicowanie zmian przesunięcia chemicznego, które to zmiany maleją w miarę oddalania się protonów od centrum koordynacji. Wyznaczenie różnicy przesunięć $\delta_i - \delta_{i(\mathrm{ind})}$ pozwala na identyfikację sygnałów poszczególnych protonów oraz na ustalenie zależności konformacyjnych. Rysunek 2.36 przedstawia zmiany w widmie n-heptanolu po dodaniu odczynnika przesunięcia chemicznego $Eu(dpm)_3$. Widmo PMR alkoholu heptylowego składa się z czterech sygnałów. Tryplet przy 0,85 ppm należy do grupy metylowej. Protony metylenowe pięciu grup CH_2 dają jedno pasmo multipletowe przy 1,28 ppm. Najniżej położony jest sygnał grupy metylenowej sąsiadującej z grupą OH (3,60 ppm). Singlet przy 3,80 ppm odpowiada protonowi grupy hydroksylowej. Po dodaniu $Eu(dpm)_3$ w roztworze CCl_4, sygnały protonów grup metylenowych ulegają rozsunięciu, przy czym zmiana przesunięcia chemicznego jest tym większa, im dany proton położony jest bliżej centrum koordynacji, którym w tym przypadku jest atom tlenu grupy hydroksylowej. Uzyskane widmo jest widmem pierwszego rzędu, łatwym do interpretacji.

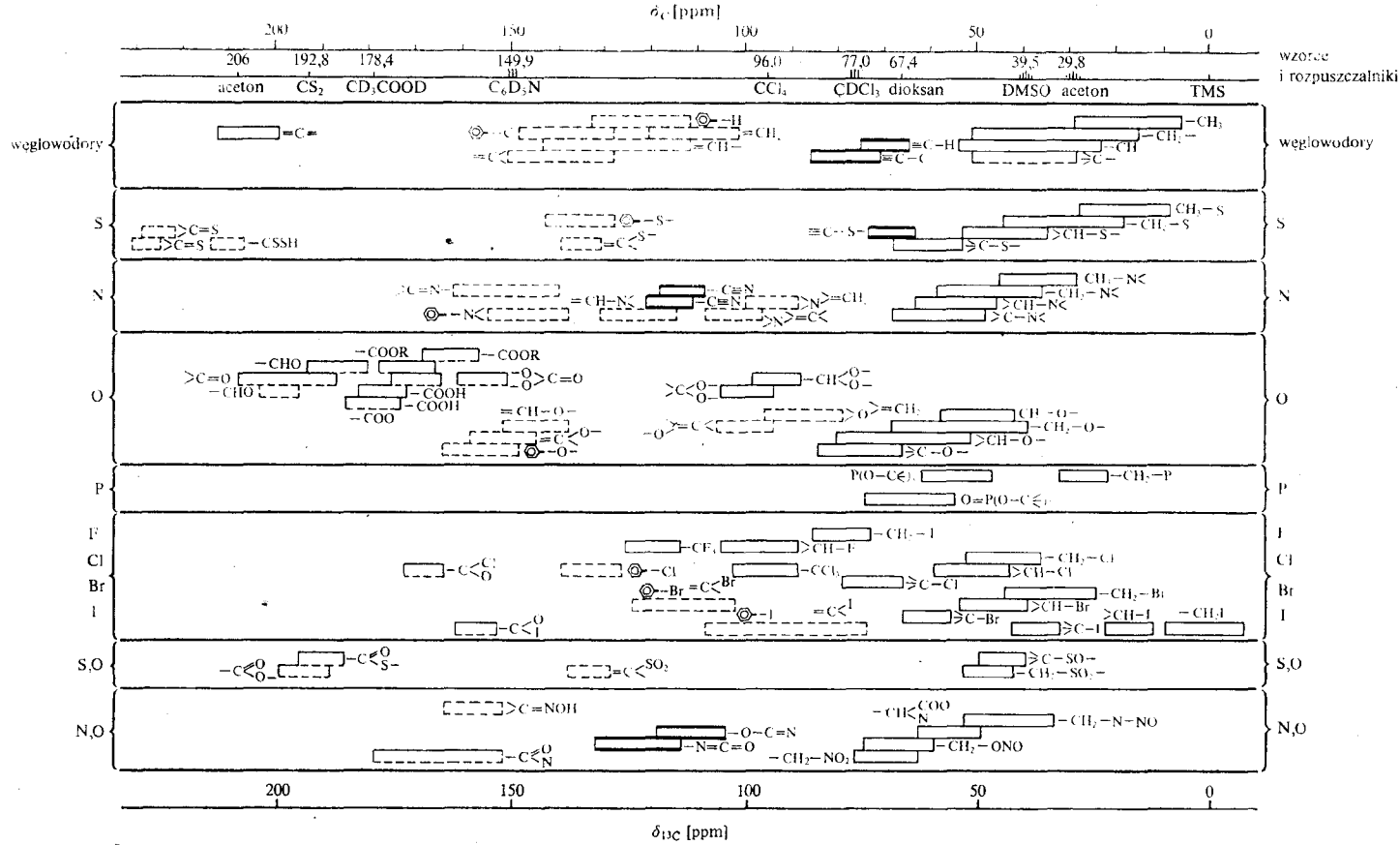
Rysunek 2.37 obrazuje nierównoważność chemiczną protonów w grupie $-CH_2-SO_2-$ ujawniającą się dopiero po dodaniu znacznej ilości $Eu(fod)_3$ do roztworu badanej próbki. Rozsunięcie sygnałów protonów A i B spowodowało ujawnienie się pary dubletów AB, niewidocznych w widmie diamagnetycznym na skutek niekorzystnego stosunku $\frac{\Delta\nu}{J}$.

Zastosowanie kompleksów $Pr^{3\oplus}$ jako odczynnika przesunięcia chemicznego powoduje zmianę przesunięcia w kierunku przeciwnym, niż zmiana wywołana wprowadzeniem jonu $Eu^{3\oplus}$.

Podobne, chociaż znacznie słabsze, efekty wywołuje w widmach PMR wprowadzenie cząsteczki benzenu lub pirydyny. Wzbudzone przesunięcia chemiczne różnią się ponadto znakiem od przesunięć wzbudzonych, wywołanych obecnością jonów $Eu^{3\oplus}$.

2.5.6. Rezonans węglowy ^{13}C

Zestawione w tabeli 2.31 właściwości fizyczne jąder dotyczą tych izotopów, których rezonans jest najczęściej wykorzystywany w analizie chemicznej. Spośród nich rezonans ^{13}C stanowi metodę o najbardziej ogólnym znaczeniu. Wzrost zainteresowania rezonansem ^{13}C datuje się od początku lat siedemdziesiątych, kiedy to zaczęto wprowadzać na rynek spektrometry NMR wykorzystujące technikę impulsową, przekształcenie Fouriera i zaopatrzone w komputer, w którego pamięci gromadzone są dane pochodzące z wielokrotnego *scanningu* (wielokrotne zapisy kolejno oznaczanych widm tej samej próbki). Intensywność sygnału wzrasta proporcjonalnie do liczby zliczeń, podczas gdy stosunek sygnałów do szumów staje się coraz bardziej korzystny na skutek przypadkowego nakładania się kolejnych zapisów linii szumów, co prowadzi do wygaszenia ich intensywności. Mimo około 5700-krotnego zmniejszenia intensywności sygnałów ^{13}C w porównaniu z sygnałem ^1H, wynikającego z mniejszego momentu magnetycznego jądra, a także z małej naturalnej zawartości izotopu ^{13}C (1,1%), możliwe stało się wykorzystanie naturalnej zawartości izotopu ^{13}C w analizie spektroskopowej związków organicznych. W aparatach o natężeniu pola magnetycznego 2,35 T częstość operacyjna dla jąder ^{13}C wynosi 25,14 MHz.



Rys. 2.38. Zakres przesunięć chemicznych ^{13}C

Ilość próbki wymagana do badań sięga 100–300 mg, z tym, że przy małej ilości substancji przedłuża się czas zapisu, co z kolei pociąga za sobą zwiększenie wymagań dotyczących stabilności pracy aparatu w czasie wykonywania pomiarów.

W rezonansie węglowym rozpatruje się takie same parametry spektralne, jak omówione poprzednio przy rezonansie protonowym.

Przesunięcia chemiczne

Korzystną cechą jest rozciągnięcie obszaru przesunięć chemicznych na zakres przekraczający 200 ppm. Rysunek 2.38 ilustruje podział tego obszaru na zakresy związane z rezonansem atomów węgla o różnym charakterze chemicznym. Szczególnie korzystną cechą rezonansu ^{13}C jest wyraźniejsze zwiększenie zależności położenia sygnału od geometrii cząsteczki, niż ma to miejsce w rezonansie protonowym. Zaobserwowana regularność w efektach przesłaniania pozwoliła na ustalenie parametrów korelacyjnych, uwzględniających wpływ podstawnika na przesunięcia atomów węgla ^{13}C w łańcuchach i pierścieniach nasyconych lub zawierających wiązanie podwójne. Współczynniki oznaczone kolejno literami α, β, γ, δ określają wymierny, wyrażony w wartościach ppm, wpływ podstawienia na kolejne atomy węgla. W systemach rozgałęzionych sytuacja staje się bardziej skomplikowana, ponieważ zarówno efekty α jak i β są funkcją stopnia podstawienia i zależą od ilości atomów wodoru w pozycji α, jak i od ilości podstawników innych niż wodór — w pozycji β. Na uwagę zasługuje *efekt* γ, charakteryzujący się odmiennym znakiem. W odróżnieniu bowiem od pozostałych efekt ten wynika z uwarunkowań sterycznych. W większości przypadków zakłócenia steryczne wywołują *efekt przesłaniania*, tj. sygnał sterycznie zatłoczonych atomów węgla przesuwa się w kierunku wyższego pola. W 1-metylocykloheksanie atom węgla aksjalnej grupy metylowej wywołuje efekt przesłaniania przesuwając o 5,4 ppm w górę pola rezonans atomów węgla w pozycjach 3 i 5, podczas gdy wpływ grupy ekwatorialnej jest nieznaczny. Podobnie, atom węgla aksjalnej grupy metylowej absorbuje przy wyższym polu niż atom grupy ekwatorialnej. Różnica wynosi około 6 ppm. Prawdopodobną przyczyną tych efektów jest sterycznie wzbudzona polaryzacja wiązań, wynikająca z wzajemnego oddziaływania blisko siebie położonych atomów wodoru.

W rezonansie węglowym znacznie też wyraźniej niż w rezonansie protonowym ujawnia się wpływ nierównoważności jąder. Obecność chiralnego atomu węgla ma znaczny wpływ nie tylko na przesunięcia atomów sąsiednich, lecz także ujawnia się w odległości 3–4 wiązań. Różnica przesunięć obu metylowych atomów węgla w grupie izopropylowej wynosi kolejno 2,2, 1,0, 0,2, 0,1 ppm w miarę wzrostu odległości od centrum chiralnego w związkach $(CH_3)_2CH(CH_2)_nCH(CH_3)CH_2CH_3$, gdy n zmienia się od 0 do 3.

W obrębie tego samego okresu układu okresowego pierwiastków efekt odsłaniania jądra wydaje się być zależny od elektroujemności heteroatomu, wchodzącego w skład podstawnika. Podczas gdy grupa CH_3 powoduje zmianę przesunięcia atomu węgla α w dół pola o około 10 ppm, to odpowiednio efekty grupy NH_2 i OH wynoszą kolejno 30 i 40–50 ppm. Natomiast *efekt* β wydaje się być prawie niezależny od rodzaju podstawnika i dla wszystkich wymienionych grup wynosi około 10 ppm. Efekt β nie zależy także od atomu przez który jest transmitowany. Wyrównany efekt wyrażający się przesunięciem około 10 ppm w dół pola występuje po zmetylowaniu heteroatomu w metanolu, metyloaminie, dimetyloaminie i metylofosfinie.

W układach nienasyconych efekt podstawienia zależy dodatkowo od rodzaju wiązania, przez które jest transmitowany (wiązanie σ lub wiązanie π).

W systemach heterocyklicznych obserwuje się zróżnicowany efekt heteroatomu. Dla pirydyn kolejność przesunięć jest następująca: najniższą wartość absorpcji (150,6 ppm) wykazują atomy α, dalej γ (136,4 ppm) i atomy węgla w położeniu β (124,5 ppm). α i β atomy węgla furanu rezonują w odległości 33 ppm, podczas gdy dla pirolu różnica ta wynosi 10 ppm, a dla tiofenu wszystkie przesunięcia są prawie identyczne. Ta cecha jest charakterystyczna dla pierwiastków trzeciego okresu układu okresowego, ponieważ obserwuje się także nikły efekt odsłaniania atomów węgla zhybrydyzowanych trygonalnie, usytuowanych w pozycji α do atomu siarki lub fosforu. Także związanie wolnych par elektronowych atomu siarki z atomami tlenu nie wpływa w sposób znaczący na przesunięcia atomów węgla α w układzie tiofenu, podczas gdy zastąpienie grupy metylenowej w cyklopentanie grupą SO_2 przesuwa rezonans atomów węgla α o 25,5 ppm. Wiązanie S—O wywołuje ponadto znaczny efekt γ, sięgający 12 ppm.

Analizując przesunięcia chemiczne ^{13}C należy uwzględniać sumaryczny efekt wszystkich wymienionych czynników w odległości przynajmniej czterech wiązań od rozpatrywanego atomu węgla. Na przykład przesunięcie chemiczne atomu węgla C-2 w 2-pentanolu, wynoszące 67,3 ppm, jest wynikiem sumowania się efektu podstawienia tego atomu węgla zarówno grupą CH_3 jak i grupą OH, a także efektu grupy CH_3 odległej o dwa atomy węgla.

W nowszej literaturze przesunięcie chemiczne ^{13}C odnoszone jest do TMS jako wzorca, dla którego $\delta_C = 0$ ppm. Dawniej jako wzorcem posługiwano się pasmem atomów węgla w benzenie lub częściej — w disiarczku węgla. Przy przeliczaniu wartości podanych w stosunku do CS_2 na wartość odniesioną do TMS korzysta się z wyrażenia:

$$\delta_C TMS = 192{,}8 - \delta_C CS_2 \text{ [ppm]} \qquad (2.21)$$

Stałe sprzężenia

Zazwyczaj nie obserwuje się homonuklearnych sprzężeń $^{13}C—^{13}C$ w widmach próbek nie wzbogaconych, ze względu na małe prawdopodobieństwo występowania dwóch sąsiednich jąder ^{13}C.

Wielkość heteronuklearnego sprzężenia $^{13}C—H$ zależna jest od długości i kąta wiązania, stąd też takie czynniki, jak stopień hybrydyzacji atomu węgla, elektroujemność podstawnika i geometria cząsteczki, determinują wartość $J_{^{13}C—H}$ (tab. 2.35).

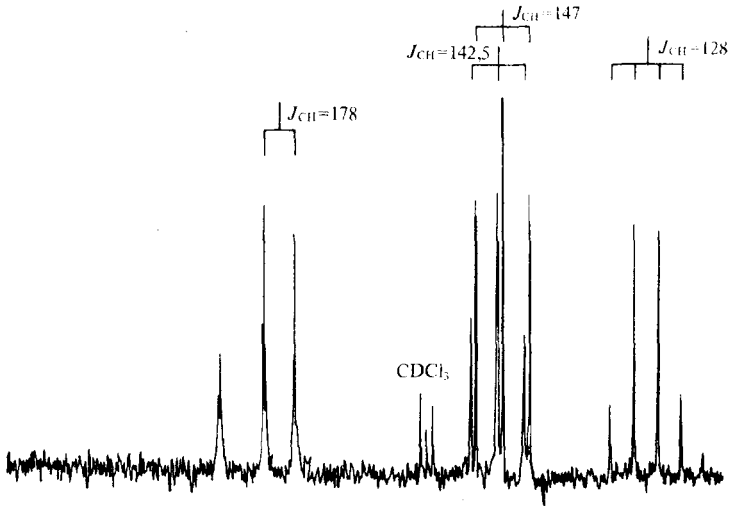
Dzięki sprzężeniu jednowiązaniowemu C—H w widmie ^{13}C NMR obserwuje się kwartety, tryplety, dublety i pasma singletowe, odpowiadające kolejno grupom CH_3, CH_2, CH i czwartorzędowym atomom węgla. W odróżnieniu więc od rezonansu protonowego istnieje tu możliwość „obserwacji" fragmentu cząsteczki z czwartorzędowym atomem węgla. Występujące rozszczepienia multipletowe znacznie komplikują widma, szczególnie widma dużych cząsteczek. Zastosowanie techniki całkowitego odsprzęgania protonów pozwala na uproszczenie widma przez rejestrowanie pasm wyłącznie singletowych, odpowiadających równoważnym atomom węgla. W ten sposób traci się jednak użyteczne informacje wynikające ze sprzężeń spinowych. Zastosowanie *techniki off-rezonansu*, polegającej na przesunięciu częstości odsprzęgania o kilkaset Hz od wartości optymalnej, jakkolwiek nie pozwala na obliczenie stałych sprzężenia, to jednak prowadzi do zachowania właściwej struk-

Tabela 2.35

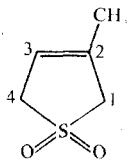
Czynniki oddziałujące na wielkość stałej sprzężenia $^1J_{^{13}C-H}$

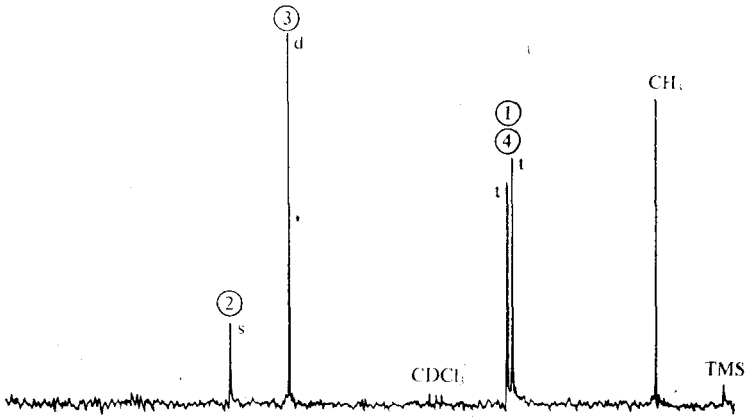
Rodzaj efektu	$^1J_{^{13}C-H}$ [Hz]	Związek
Stopień hybrydyzacji		
sp^3	125	CH_4
sp^2	159	C_6H_6
sp	248	$CH_3C{\equiv}CH$
Efekt podstawnika w związkach typu CH_3—X	126	CH_3—CH_3
	133	CH_3—NH_2
	141	CH_3—OH
	147	CH_3—NO_2
	150	CH_3—Cl
	152	CH_3—Br
	151	CH_3—I
Długość wiązania C—H [nm]		
0,111	125	CH_4
0,1096	150	CH_3—Cl
0,1082	178	CH_2—Cl_2
0,1070	209	$CHCl_3$
Kąt wiązania		
	123	
	134	
	161	
	202	
	157	
	169	

tury multipletów — kwartetów, trypletów, dubletów i singletów, odpowiednio dla atomów węgla: metylowych, metylenowych, metinowych i czwartorzędowych. Dodatnią stroną tej techniki jest znaczne skrócenie czasu pracy w porównaniu z czasem wymaganym dla uzyskania widma nieodsprzężonego, a ponadto posługując się widmem całkowicie odsprzężonym i widmem częściowo odsprzężonym można łatwiej zidentyfikować po-

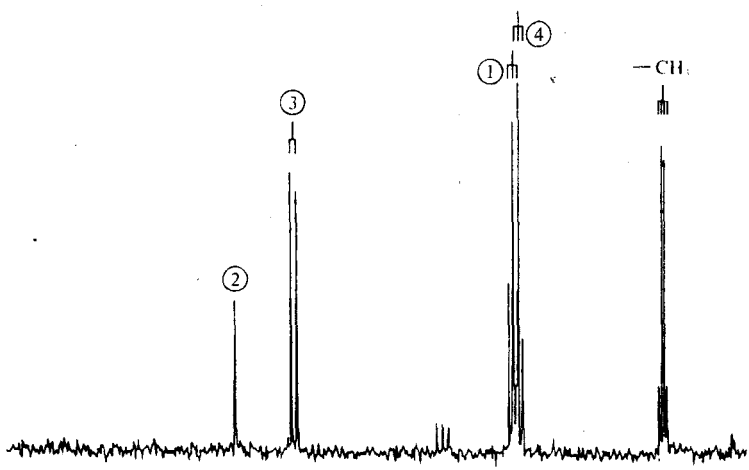

J_{CH}=147
J_{CH}=142,5
J_{CH}=128
J_{CH}=178
$CDCl_3$

b)


CH₃
3
2
4
1
S
O
O


3
d
CH₃
1
4
t
t
2
s
$CDCl_3$
TMS

c)


4
1
—CH₃
3
2

szczególne sygnały. Sygnały czwartorzędowych atomów węgla pozostają bowiem prawie niezmienione pod wpływem aktualnie stosowanej częstości odsprzęgania. Metylowe i metinowe atomy węgla identyfikuje się na podstawie braku sygnału w tej samej pozycji w obu rodzajach widm, podczas gdy metylenowy atom węgla daje sygnał zawężonego trypletu ześrodkowanego, w obu rodzajach widm, na jednakowej pozycji (rys. 2.39).

W widmach ^{13}C obserwuje się również sprzężenie heteronuklearne $^{13}C—X$, gdy X = P, F itp.

Sprzężenia dalekiego zasięgu

Analiza stałych sprzężenia dalekiego zasięgu jest utrudniona na skutek małych wartości liczbowych stałych sprzężenia poprzez dwa lub więcej wiązań. W odróżnieniu od sprzężeń jednowiązaniowych sięgających od 120 do 250 Hz, wartość stałych sprzężenia dalekiego zasięgu spada do kilku Hz. W układach aromatycznych nie obserwuje się ponadto proporcjonalności między odległością układów sprzężonych, mierzonej ilością wiązań, a wartością stałej sprzężenia.

Intensywność sygnału

W rezonansie węglowym intensywność sygnału nie jest tak wyraźnie zależna od wzajemnego stosunku atomów w cząsteczce, jak to ma miejsce w rezonansie protonowym. Intensywność pasma zależy głównie od ilości równoważnych atomów węgla, lecz także — od czasu ich relaksacji i od efektu jądrowego Overhausera.

Widma ^{13}C odgrywają znaczną rolę w analizie związków naturalnych, biosyntezie i w badaniach biogenetycznych, ze względu na możliwość obserwacji przemian substancji wzbogacanych dodatkowo w izotop ^{13}C. Na ogół przesunięcia chemiczne atomów węgla pozostają niezmienione, jeżeli nie ulega zmianie struktura w obrębie czterech sąsiednich atomów. Toteż widma ^{13}C są najbardziej przydatne w analizie serii związków o jednakowych układach szkieletowych a zmieniającym się charakterze podstawników i zmiennych układach konfiguracyjnych (np. steroidy, triterpeny, alkaloidy itp.). Zaobserwowanie w widmie większej liczby pasm niż spodziewana ilość atomów węgla w cząsteczce świadczy o obecności mieszaniny izomerów (konformerów, diastereoizomerów) i pozwala niejednokrotnie na ustalenie ich wzajemnego stosunku w warunkach doświadczenia.

2.5.7. Paramagnetyczny rezonans elektronowy

W procesach zachodzących podczas magnetycznego rezonansu jąder istotną rolę odgrywają zarówno rezonujące jądra jak i otaczające je elektrony, z tym, że zmiany energetyczne mają swe źródło w zmianach energii spinowej jądra, a udział elektronów przejawia się

Rys. 2.39. Widma ^{13}C NMR 1,1-ditlenku 3-metylo-2,5-dihydrotiofenu: *a*) widmo bez odsprzęgania protonów — kolejno od prawej: kwartet grupy CH_3, tryplety grup CH_2, dublet CH i singlet odpowiadający czwartorzędowemu atomowi węgla; *b*) widmo całkowicie odsprzężone — każdemu z pięciu atomów węgla w cząsteczce przyporządkowane jest jedno pasmo rezonansowe; *c*) widmo częściowo odsprzężone — z zachowaną strukturą multipletową

tylko w ich zróżnicowanej zdolności do przesłaniania jąder. Efekt ten wywołuje zmianę częstości rezonansowej jądra, bardzo istotną z punktu widzenia zastosowań analitycznych, nie wpływa jednakże na zmianę energii samego elektronu. Oddziaływanie pola magnetycznego na elektron zaczyna się bowiem ujawniać dopiero wtedy, gdy jest to elektron niesparowany. Zgodnie z zakazem Pauliego w obrębie atomu nie mogą istnieć dwa elektrony o takiej samej energii:

stan dozwolony stany wzbronione

Elektron sparowany nie może zmienić kierunku spinu na skutek absorpcji energii bez naruszenia zakazu Pauliego, o ile inny elektron na orbitalu także nie zmieni energii w tym samym czasie. Sparowanie elektronów wywołuje wzajemną kompensację ich spinów i momentów magnetycznych, pozbawiając tym samym cząsteczkę trwałego momentu magnetycznego. Odwrotnie, substancje o niesparowanych elektronach (substancje paramagnetyczne) wykazują cechy dipoli magnetycznych.

Analogiczna do rezonansu jądrowego metoda paramagnetycznego rezonansu elektronowego (EPR) służy właśnie do badania reorientacji takich dipoli magnetycznych w obecności odpowiednio dobranego pola magnetycznego. Opisany równaniem (2.10) warunek rezonansowy jest spełniany, jeżeli różnica energii między poziomami spinu elektronowego, uzależniona od natężenia pola magnetycznego H_0, równa się kwantowi energii wchodzącego promieniowania:

$$\Delta E = h\nu = g\beta_e H_0 \tag{2.22}$$

gdzie: g — stała empiryczna równa 2,0023 dla swobodnego elektronu, β_e — magneton Bohra ($9{,}2741 \cdot 10^{-24}$ Am^2), H_0 — natężenie zewnętrznego pola magnetycznego.

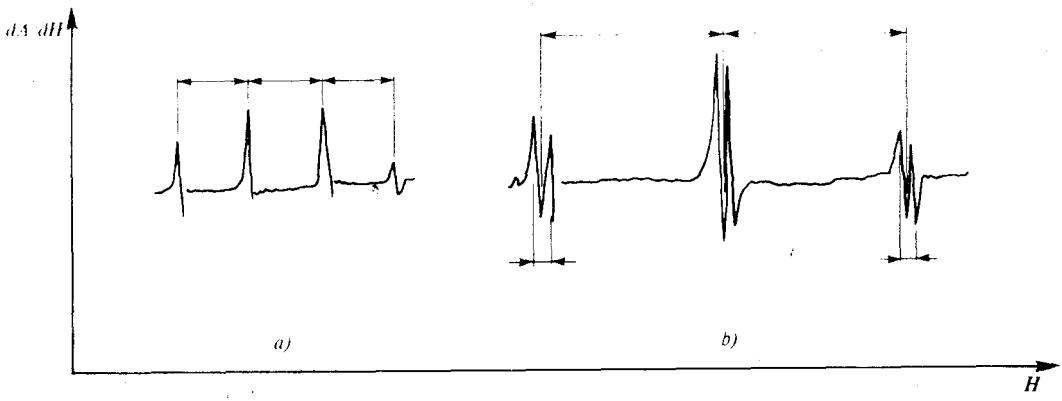
W przypadku jednego niesparowanego elektronu, a więc w przypadku rodników, dla elektronu w polu magnetycznym możliwe są tylko dwie orientacje $+1/2$ i $-1/2$. Zmiany energetyczne zachodzące w zewnętrznym polu magnetycznym mogą być przedstawione schematycznie tak, jak na rys. 2.23 zmiany energetyczne rezonującego jądra. Ponieważ częstość absorpcyjna jest wprost proporcjonalna do H_0 (współczynnik proporcjonalności wynosi 0,28 GHz/T), można przez odpowiedni wybór natężenia pola spowodować, by wystąpiła ona w szerokim zakresie częstości radiowej lub mikrofalowej. W praktyce wybiera się zwykle to drugie rozwiązanie.

Widma EPR przedstawiają wykres intensywności absorpcji (A) w stosunku do natężenia pola H. Dla uzyskania korzystniejszego stosunku sygnału do szumu wykres może być zapisany w postaci stosunku pochodnych dA/dH.

Szerokość linii rezonansowej rozumiana jako odległość pomiędzy wierzchołkami sygnału mierzona jest w Hz i oznaczana jako ΔH.

Dla wolnych rodników organicznych istotne dane uzyskuje się z rozszczepień linii rezonansowych, czyli z tzw. *struktury nadsubtelnej widma*. Zasady rozszczepień są analogiczne, jak omówione w rozdziale poświęconym PMR. Na przykład rodnik $CH_3^{\bullet}$ wykazuje strukturę kwartetową, ze względu na sprzężenie z trzema równoważnymi protonami. Sprzężenie zależne od struktury rodnika pozwala na identyfikację rodników w roztworze. Krotność linii orientuje w ilości protonów włączonych w sprzężenie, a wielkość

rozszczepień wskazuje na pozycję tychże jąder w rodniku, w odniesieniu do zlokalizowanego elektronu. Obszar pod krzywą absorpcji jest proporcjonalny do ilości niesparowanych spinów w próbce i jest niezależny od systemu badanego, zależy jednak od czynników aparaturowych. Stosuje się więc substancje wzorcowe o znanej koncentracji spinów. Dla widm rodników organicznych najczęściej stosowanym wzorcem jest 1,1-difenylo-2-pikrylohydrazyl (DPPH), którego cząsteczka posiada jeden niesparowany elektron. Dla wodnych roztworów wskazane są również jako wzorce sole wanadu lub siarczan manganu (II).



Rys. 2.40. Widma EPR: *a*) widmo wolnego rodnika metylowego w roztworze wodnym, *b*) widmo rodnika $\cdot CH_2OH$. W widmie każda linia trypletu powstającego w wyniku sprzężenia z równoważnymi protonami metylenowymi jest dodatkowo rozszczepiana na dublet, na skutek sprzężenia z protonem hydroksylowym

Metoda EPR, chociaż ograniczona tylko do systemów z niesparowanymi elektronami i w przypadku rodników silnie uzależniona od ich trwałości (konieczność pracy w niskich temperaturach), oddaje cenne usługi w analizie związków organicznych. Jest najbardziej użyteczna w badaniach stanów przejściowych dla wyjaśnienia mechanizmu reakcji. Metoda odznacza się dużą czułością, pozwalając tym samym na pracę z małą ilością próbki.

Rysunek 2.40 przedstawia widma EPR dwóch rodników.

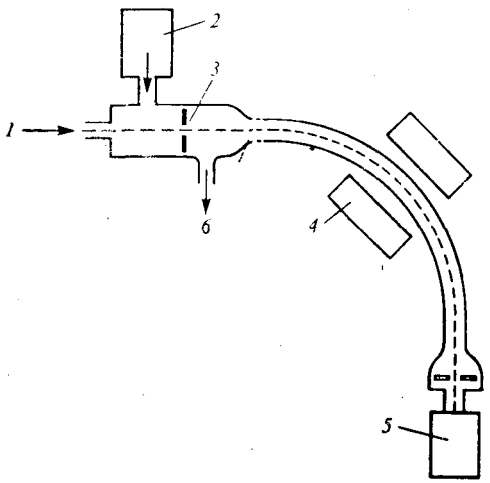
2.6. SPEKTROMETRIA MASOWA

Spektrometria masowa stanowi jedną z nowszych metod fizycznych, stosowanych przez chemików organików do ustalania budowy cząsteczek związków organicznych. Informacje uzyskane z spektrometrii masowej wnoszą cenne uzupełnienia do informacji otrzymanych innymi metodami fizycznymi, takimi jak spektroskopia w ultrafiolecie i podczerwieni oraz magnetyczny rezonans jądrowy.

Dzięki wprowadzeniu do spektrometrii masowej podstaw teoretycznych oraz empirycznych reguł i pojęć, można wykorzystywać ją do celów analitycznych. Oprócz możliwości określania masy cząsteczkowej i udziału izotopów w strukturze badanego związku, metoda ta dostarcza pośrednio informacji o budowie i wzajemnych usytuowaniach grup i podstawników w badanych obiektach.

Otrzymywanie widm masowych

Na rysunku 2.41 przedstawiono schemat typowego spektrometru masowego. Badaną substancję poprzez układ wprowadzający (*1*) podaje się do źródła jonów (*2*), gdzie cząsteczka jest „bombardowana" elektronami. Wytworzone jony, cząsteczki i rodniki są przyspie-



Rys. 2.41. Schemat spektrometru masowego: *1* — układ wprowadzający, *2* — źródło jonów, *3* — akcelerator, 4 — analizator, *5* — detektor, *6* — pompa próżniowa

szane w polu elektrycznym akceleratora (*3*), po czym odchylają się pod wpływem pola magnetycznego w analizatorze (*4*). Ciągłe zmiany potencjału pola elektrycznego, lub natężenia pola magnetycznego, ogniskują poszczególne masy w szczelinie kolektora, którego sygnały rejestruje się za pomocą detektorów (*5*). Biegunowość pola elektrycznego jest taka, że po przyłożeniu pola magnetycznego ulegają przyspieszeniu tylko jony naładowane dodatnio; cząsteczki obojętne są odprowadzane do pompy próżniowej (*6*).

Jonizacja cząsteczki

„Bombardowanie" cząsteczki XYZ elektronami o dostatecznej energii prowadzi do odszczepienia elektronu i utworzenia dodatnio naładowanego jonu molekularnego:

$$XYZ + e^- \rightarrow [XYZ]^{+\cdot} + 2e^-$$

Potrzebną do tej przemiany minimalną energię nazywa się *potencjałem jonizacji*, który dla większości związków organicznych jest zwykle niższy od 13 eV. Gdy energia elektronów przewyższa trzykrotną wartość potencjału jonizacji, względne natężenie jonów powstałych z cząsteczek wieloatomowych ulega tylko bardzo nieznacznym zmianom. Dlatego też w celu uzyskania powtarzalnych wyników, widma masowe rejestruje się przy energii elektronów powyżej 50 eV.

Wyznaczając tzw. *krzywą efektywności jonizacji* można określić potencjały jonizacji atomów, rodników lub cząsteczek. Oznaczenie tych potencjałów może pomóc w identyfikacji nieznanego związku.

Elektron może się również przyłączyć do cząsteczki. Otrzymane w ten sposób jony ujemne nie mogą być rejestrowane w zwykłym spektrometrze masowym. Niemniej istnieje technika rejestrowania widm ujemnie naładowanych jonów. Widma takie charakteryzują się niewielką ilością pasm o małej intensywności i dużym pasmem jonu molekularnego.

Dysocjacja jonu molekularnego

Powstający w wyniku zderzenia elektronu z cząsteczką jon molekularny może mieć wystarczająco długi okres półtrwania, aby przenieść się w pobliże kolektora. W granicznym przypadku można byłoby otrzymać widmo zawierające jedynie pasmo jonu molekularnego. Jeśli jednak po zderzeniu z elektronem wytworzony jon molekularny posiada nadmiar energii zbliżony do potencjału jonizacji, to następuje dysocjacja:

$$[XYZ]^+ \rightarrow [XY]^+ + Z^\cdot$$

$$[XYZ]^+ \rightarrow X^+ + [YZ]^\cdot$$

$$[XYZ]^+ \rightarrow [YZ]^+ + X^\cdot$$

$$\swarrow$$

$$Y^+ + Z^\cdot \text{ lub } Z^+ + Y^\cdot \text{ itd.}$$

Dla wytworzenia jonów fragmentarycznych, cząsteczce niezbędna jest odpowiednia ilość energii. Minimalną ilość tej energii nazywa się *potencjałem pojawienia się jonu.* Ze względu na różne możliwości rozszczepienia cząsteczki można spodziewać się bardzo złożonego widma masowego. Jeśli energia „bombardujących" elektronów znacznie przewyższa potencjał jonizacji, w widmie pojawią się praktycznie wszystkie możliwe jony. Podczas dysocjacji powstają również nienaładowane fragmenty, które są rodnikami lub cząsteczkami obojętnymi. Nie wykrywa się ich jednak w widmie, chociaż niektóre informacje dotyczące ich masy można otrzymać z interpretacji tzw. *pasm metastabilnych,* które zostały opisane w dalszej części tego podrozdziału.

Ogniskowanie jonów

Wytworzone w komorze jonizacyjnej jony są odpychane przez elektrodę dodatnią i dostają się do akceleratora. Jonom tym nadaje przyspieszenie elektroda o ujemnym potencjale, rzędu kilku tysięcy woltów. Tak przyspieszone jony dostają się do analizatora, w zasięg pola magnetycznego o natężeniu około 1 T. Tor poruszających się jonów jest prostopadły do linii sił pola magnetycznego i ulega zakrzywieniu. Promień krzywizny toru zależy od potencjału przyspieszającego (V) i natężenia pola magnetycznego (H) i wyraża się wzorem:

$$r = \sqrt{\frac{2Vm}{H^2e}}$$

Ze wzoru wynika, że przy stałych wartościach V i H, promień krzywizny zależny jest od

masy jonu. Wraz ze wzrostem masy jonu, promień krzywizny zwiększa się. Do szczeliny kolektora trafiają zatem tylko jony o określonym stosunku masy do ładunku. Spektrometr masowy rejestruje masy jonów molekularnych i fragmentarycznych różnicując wartości stosunku ich masy do niesionego ładunku, co oznacza się symbolem m/z. Na ogół tworzą się jony jednododatnie, toteż stosunek m/z jest równoważny masie jonu. Inne natomiast, szybko poruszające się jony, których tor jest bardziej zakrzywiony, skupiają się obok szczeliny i nie są rejestrowane. Zmniejszając szybkość poruszania się jonów (co można uzyskać przez obniżenie potencjału przyspieszającego) zwiększa się ich promienie krzywizny i przy odpowiednio dobranym potencjale jony te trafiają do szczeliny kolektora. Analogicznie, zwiększając potencjał przyspieszający, a więc i prędkość jonów, zmniejsza się promień krzywizny toru i w szczelinie kolektora pojawiają się jony poruszające się najwolniej, a więc jony o dużej wartości m/z. Zmieniając w płynny sposób potencjał przyspieszający można ogniskować wszystkie jony, od najlżejszych do najcięższych. Zmiana natężenia pola magnetycznego przy stałym potencjale przyspieszającym prowadzi do tych samych rezultatów. „Przemiatanie" w kierunku większych wartości natężenia pola magnetycznego pozwala doprowadzić do szczeliny kolejno wszystkie jony. Ten właśnie sposób ogniskowania, zwany niekiedy statycznym, spotykany jest najczęściej w spektrometrach masowych. Jednoczesne zastosowanie obu sposobów „przemiatania" (tzw. *podwójne ogniskowanie*) umożliwia wykrycie minimalnych różnic masy i ustalenie ich z dokładnością rzędu 10^7. Znajomość dokładnej masy fragmentu pozwala na przypisanie mu określonego składu cząsteczkowego, który ma decydujące znaczenie w interpretacji widma masowego.

Połączenie chromatografu gazowego ze spektrometrem masowym

Związki analizowane w spektrometrii masowej powinny odznaczać się bardzo wysokim stopniem czystości, gdyż ślady zanieczyszczeń mogą wypaczać obraz interpretowanego widma i prowadzić do błędnych wniosków. Wstępnej kontroli czystości związków dokonuje się różnymi metodami; ostatnio coraz częściej stosuje się w tym celu chromatografię gazową. Szczególnie użyteczne jest bezpośrednie połączenie chromatografu gazowego ze spektrometrem masowym. Dzięki niemu można nie tylko rozdzielać mieszaniny, ale i uzyskiwać informacje o masie cząsteczkowej i strukturze poszczególnych składników analizowanej próbki. Nowe typy spektrometrów masowych są wyposażone w chromatografy gazowe. Badaną substancję wprowadza się do kolumny chromatograficznej, gdzie następuje rozdział. Składnik wypływa z kolumny z dużą ilością gazu nośnego, który oddziela się za pomocą tzw. *separatora*. Należy pamiętać, że na wyjściu kolumny chromatograficznej panuje ciśnienie atmosferyczne. Natomiast komora jonizacyjna „pracuje" przy ciśnieniu 10^{-3}–10^{-5} Pa. Tak więc drugim zadaniem separatora jest zapewnienie takiego połączenia, które umożliwiłoby zachowanie w obu częściach aparatury wymaganych warunków pracy (wyrównanie ciśnienia). Poza tym dobry separator nie powinien pogarszać efektu rozdziału uzyskanego na kolumnie chromatograficznej. Wiąże się to z wyeliminowaniem martwej przestrzeni, które może być główną przyczyną pogarszania rozdziału. Ponieważ chromatografy gazowe pracują przy przepływie gazu nośnego w granicach 0,5–100 cm^3/s, separatory muszą być do takich warunków przystosowane.

Interpretacja widm masowych

Otrzymane ze spektrometru masowego widmo jest mało czytelne. Poza tym papier, na którym zarejestrowano widmo, jest czuły na promieniowanie nadfioletowe i może podczas interpretowania ulec prześwietleniu. Dlatego wskazane jest przedstawianie widma w sposób schematyczny w postaci wykresu lub tabeli, jak podano przykładowo na rys. 2.42.

W widmie masowym wyróżnia się charakterystyczne pasma:

Pasmo główne, czyli pasmo jonów najliczniej występujących. Intensywność jego jest największa i umownie przyjmuje się jako 100%.

Pasmo molekularne, czyli pasmo odpowiadające jonowi cząsteczkowemu, powstałemu przez jednostopniową jonizację. Położenie tego pasma określa masę cząsteczkową badanej substancji.

Pasma jonów metastabilnych, których charakterystyczną cechą jest „rozmyty" kształt, są wyraźnie widocznie w widmie masowym. Pasma te powstają wskutek rozpadu jonu na dwa fragmenty, neutralny i naładowany dodatnio, w pobliżu szczeliny wyjściowej akceleratora. Do akceleratora dostaje się jon o masie początkowej m_a i dysocjuje na fragment neutralny i jon o masie m_b. Ten ostatni ulega odchyleniu w analizatorze i pojawia się w widmie masowym jako jon o „pozornej" masie m^*. Położenie pasma jonu metastabilnego związane jest z m_a i m_b następującą zależnością:

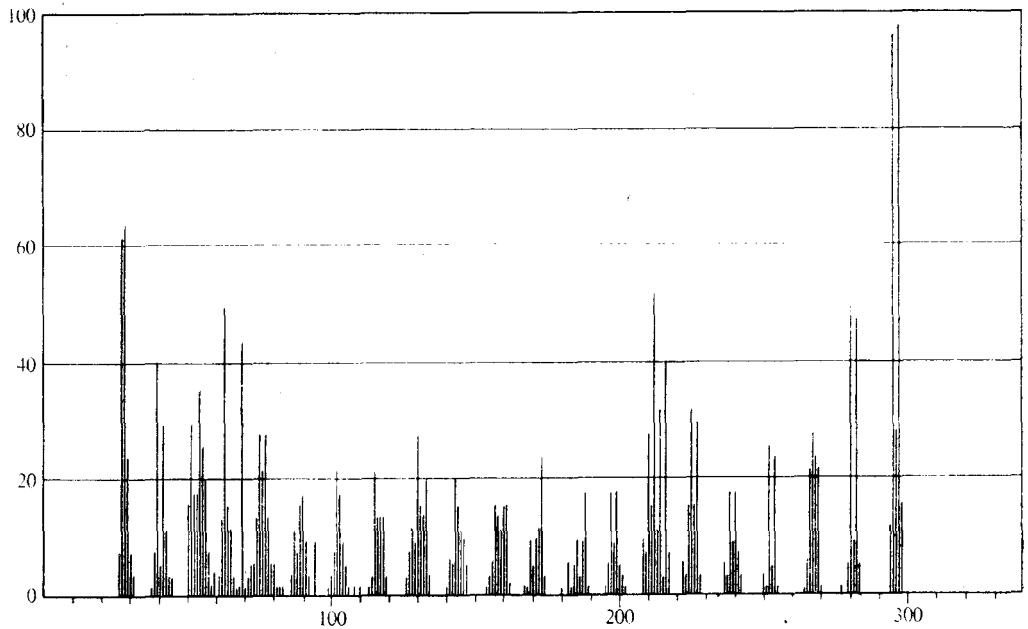
$$m^* = \frac{m_b^2}{m_a}$$

Liczba pasm jonów metastabilnych zależy od okresu półtrwania jonu pierwotnego. Jeśli jony pierwotne są trwałe, to znaczna ich liczba nie ulegnie rozpadowi i przedostanie się do kolektora. W widmie fakt ten przejawia się dużą intensywnością pasma m_a oraz małą intensywnością pasm m_b i m^*. Pasma jonów metastabilnych pojawiają się wtedy, gdy okresy półtrwania jonów pierwotnych są równe czasowi przelotu przez akcelerator. W tym przypadku większa część jonów pierwotnych rozpada się, co w widmie zaznacza się dużą liczbą pasm jonów metastabilnych. Określenie położenia pasma jonów metastabilnych pozwala poznać masę neutralnego fragmentu. Z kolei te dane mogą potwierdzić lub odrzucić przypuszczalny mechanizm fragmentacji, którego znajomość jest niezbędna przy określaniu struktur nieznanych związków.

Pasma izotopowe. W przyrodzie większość pierwiastków stanowi mieszaninę izotopów. W związku z tym każda substancja daje dla jonu molekularnego nie jedno, lecz kilka pasm odpowiadających udziałowi w mieszaninie izotopów. Pasma izotopowe są pomocne przy interpretacji widma, ponieważ pozwalają określić wzór sumaryczny związku i stwierdzić obecność niektórych atomów. Naturalny udział izotopów pierwiastków najczęściej spotykanych w związkach organicznych (podany w % wag.) jest następujący:

wodór	— 0,016% ^{2}H	siarka	— 0,74% ^{33}S
węgiel	— 1,108% ^{13}C		4,18% ^{34}S
azot	— 0,36% ^{15}N		0,014% ^{36}S
tlen	— 0,04% ^{17}N	chlor	— 24,6% ^{37}Cl
	0,20% ^{18}O	brom	— 49,43% ^{81}Br

Związek z jednym atomem węgla w cząsteczce zawiera 1,1% węgla ^{13}C i intensywność pasma izotopowego $(m+1)$ stanowi 1,1% intensywności pasma molekularnego. Analo-



Rys. 2.42. Graficzne i tabelaryczne przedstawienie widm masowych 6-(2-metoksy-5-bromofenylo)-3-metylo-3,4-dihydropirydonu-2 o masie cząsteczkowej 297

m/z	Intensywność względna	m/z	Intensywność względna	m/z	Intensywność względna	m/z	Intensywność względna
27	6 267	78	1 452	146	1 151	216	4 160
28	2 512	87	1 209	157	1 624	224	1 793
29	6 527	89	1 718	158	1 459	225	3 284
39	4 130	90	1 999	159	1 313	226	1 627
41	3 148	91	1 134	160	1 713	227	3 070
42	1 290	94	1 027	161	1 673	238	1 864
50	1 773	102	2 201	169	1 193	239	1 076
51	3 057	103	1 857	171	1 131	240	1 963
52	1 906	104	1 099	172	1 358	252	2 717
53	1 922	115	2 247	173	2 422	254	2 425
54	3 634	116	1 416	185	1 134	266	2 399
55	2 684	117	1 548	187	1 050	267	2 866
56	2 094	118	1 481	188	1 835	268	2 422
62	1 572	128	1 290	197	1 802	269	2 354
63	5 022	129	1 131	198	1 164	280	5 283
64	1 734	130	2 821	199	1 887	282	4 993
65	1 232	131	1 608	208	1 138	294	1 332
69	4 529	132	1 133	210	2 804	295	9 640
74	1 426	133	2 071	211	1 666	296	2 921
75	2 833	143	2 016	212	5 220	297	10 000
76	2 217	144	1 653	213	1 348	298	1 618
77	2 979	145	1 394	214	3 236		

gicznie dekan ($C_{10}H_{22}$) tworzy jon molekularny odpowiadający wartości m/z 142 i jon o wartości m/z 143, który wykazuje 11% intensywności jonu molekularnego. Bardzo charakterystyczne są widma związków zawierających atomy chloru lub bromu. Dowolna substancja z jednym atomem bromu w cząsteczce rozpada się na jony macierzyste i jony o masie $m+2$ o względnych intensywnościach 1:1. Na podstawie widm masowych można łatwo określić ilość atomów chloru i bromu w badanej cząsteczce. Związki zawierające jod, fluor i fosfor nie tworzą jonów izotopowych. O obecności tych pierwiastków można wnioskować na podstawie obrazu fragmentacji lub znając pochodzenie analizowanej próbki. Opracowano tabele, które pozwalają na znalezienie wzorów sumarycznych na podstawie znajomości względnej intensywności pasm macierzystych i pasm izotopowych. Są to *tablice Beynona*, które ograniczają się jednak do związków zawierających atomy węgla, wodoru, tlenu i azotu, ponieważ inne atomy, takie jak chlor, brom czy siarkę, jak wspomniano, łatwo jest wykryć w widmie masowym.

Oznaczanie masy cząsteczkowej związków

Chociaż spektrometria masowa stanowi metodę oznaczania masy cząsteczkowej, fakt ten jednak jest niekiedy niedoceniany, bądź przeceniany. Z otrzymanego bowiem widma oznaczenie tylko masy cząsteczkowej badanej substancji oznaczałoby wykorzystanie niewielkiej tylko części zawartych w widmie informacji. Z drugiej strony, masa cząsteczkowa nie daje się jednoznacznie i łatwo ustalić we wszystkich przypadkach. Istnieją bowiem związki nie dające pasma przypisywanego jonowi molekularnemu. Wiadomo, że elektron łatwiej odszczepia się od wiązania π niż σ. Wybicie elektronu ze związku aromatycznego nie musi powodować dysocjacji powstałego jonu. Natomiast oderwanie elektronu z wiązania σ w aminach czy alkoholach może rozpocząć proces dysocjacji. Bardziej trwały jon molekularny mają więc związki aromatyczne, lub alkeny, niż alkohole, aminy czy proste estry alifatyczne. Niekiedy masę cząsteczkową można określić w sposób pośredni, poprzez interpretację budowy oraz składu cząsteczkowego charakterystycznych fragmentów cząsteczki, o masach mniejszych niż masa cząsteczkowa. Jako przykład mogą posłużyć alkohole dające pasmo odpowiadające cząsteczce wody oraz fragment o masie $(m-18)$. Inną trudnością przy identyfikacji jonu molekularnego jest pojawienie się pasm pochodzących od domieszek o dużej masie cząsteczkowej. Fragmenty tych domieszek mogą zaciemniać obraz widma. Wykonuje się wtedy widmo przy mniejszej energii elektronów, rzędu 15 eV, w którym pojawi się przede wszystkim pasmo jonu molekularnego. Interpretację pasma jonu molekularnego zawierającego atom azotu ułatwia znajomość tzw. *reguły azotu*. Zgodnie z tą regułą masa jonu molekularnego jest masą parzystą, jeśli cząsteczka zawiera parzystą liczbę atomów azotu. Ponadto, w przypadku jonu cząsteczkowego o masie parzystej, rozerwanie pojedynczego wiązania powoduje utworzenie fragmentu o masie nieparzystej. Spełnione jest to jednak tylko dla związków, w których fragment jonowy zawiera wszystkie atomy azotu jonu molekularnego.

Fragmentacja

Dysocjacja jonu molekularnego prowadzi do otrzymania szeregu fragmentów. Właściwe zinterpretowanie ich ułatwia określenie struktury badanego związku. Rozpad jonu mole-

kularnego w spektrometrze masowym wykazuje duże podobieństwo do takich procesów chemicznych, jak piroliza, fotoliza czy elektroliza. Na przykład fotoliza i spektrometria masowa ketonów wykazują wiele wspólnych cech; w obu metodach następuje rozerwanie przede wszystkim wiązania C—C sąsiadującego z ugrupowaniem karbonylowym.

Czynnikami odgrywającymi główną rolę w tworzeniu widma masowego są:

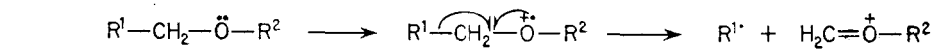
1) względna trwałość wiązań w reagującym jonie;

2) względna trwałość jonów i fragmentów obojętnych, które mogłyby powstawać w konkurencyjnych reakcjach degradacji;

3) względne prawdopodobieństwo reakcji rozpadu, obejmujące rozrywanie wiązań poprzez cykliczny stan przejściowy (np. przegrupowanie McLafferty'ego).

Rozrywanie wiązań jonu molekularnego w spektrometrze masowym stosuje się do ogólnych reguł rządzących procesami chemicznymi. Na przykład rozerwanie wiązania C—C jest tym łatwiejsze, im więcej grup alkilowych znajduje się przy jednym z atomów węgla. Przyczyną tego jest słaby efekt indukcyjny grup alkilowych, który sumując się jest największy dla najbardziej rozgałęzionych karbokationów.

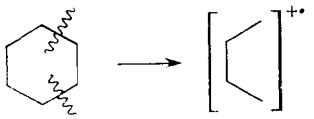
Obecność grup funkcyjnych z elektronami niewiążącymi stwarza korzystną sytuację dla tworzenia się jonów molekularnych. Łatwość rozrywania wiązań w cząsteczce związku organicznego zawierającego heteroatom maleje w szeregu N > S > O. Wybicie jednego z niewiążących elektronów powoduje powstanie ładunku dodatniego na heteroatomie, co daje początek dalszym rozpadom z rozerwaniem wiązania C—C:



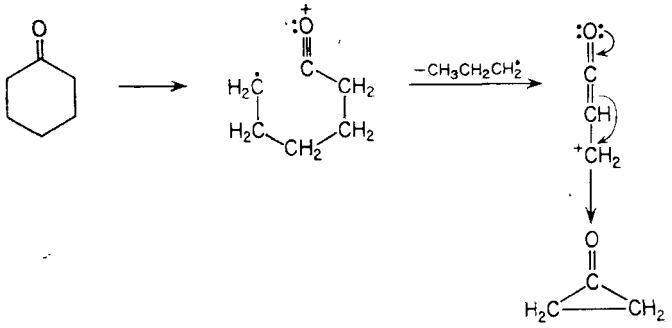
Rozpad wiązania położonego w pozycji β względem heteroatomu powoduje powstanie rodnika i jonu. Sytuacja ta zmienia się w przypadku rozpadu jonu o parzystej liczbie elektronów. Zaangażowanie pary elektronów w procesie rozrywania wiązania powoduje powstanie jonu i cząsteczki obojętnej. Możliwe jest również rozrywanie wiązania położonego w pozycji α względem heteroatomu, tak jak to ma miejsce np. w alkoholach, gdzie wynikiem procesu jest utworzenie rodnika i jonu dwurodnikowego:

Reakcja rozpadu jonu jest uprzywilejowana, jeśli powstają w niej najbardziej trwałe jony lub fragmenty obojętne. Jony z parzystą liczbą elektronów są bardziej trwałe, co eliminuje występowanie w widmie masowym jonów z nieparzystą liczbą elektronów (z wyjątkiem jonu m^+). Jony z parzystą liczbą elektronów, a więc z całkowitym ładunkiem dodatnim tworzą się stosunkowo łatwo i są stabilizowane różnego typu efektami elektronowymi, podobnie jak w procesach chemicznych. Dla przykładu — z węglowodorów najłatwiej tworzą się jony trzeciorzędowe, których stabilność jest największa z uwagi na możliwość efektu hiperkoniugacji. W związkach aromatycznych zawierających podstawniki alkilowe, jak również w alkenach, ze względu na dużą stabilność jonów benzylowych i allilowych, najbardziej prawdopodobne jest rozerwanie wiązania położonego w pozycji β względem grupy arylowej lub podwójnego wiązania.

Jony z nieparzystą liczbą elektronów powstają zwykle w wyniku kilku reakcji lub są efektem przegrupowania. Na przykład w związkach cyklicznych rozerwaniu muszą ulec dwa wiązania:

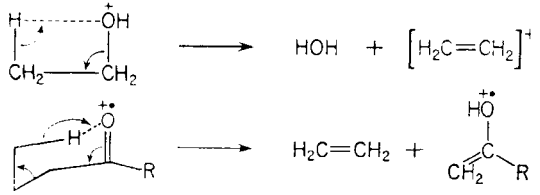


Rozpad związków cyklicznych z grupą funkcyjną zawierającą heteroatom prowadzi zawsze do węglowodoru:



Ten przebieg rozpadu nie jest dominujący, ponieważ zazwyczaj z jonu o parzystej liczbie elektronów powstaje nowy jon, również o parzystej liczbie elektronów. Wytworzenie jonu o nieparzystej liczbie elektronów, z jonu o parzystej liczbie elektronów, nie jest uprzywilejowane, ponieważ prowadziłoby do powstania mniej trwałego nieparzystego wolnego rodnika.

Oprócz dysocjacji jonu molekularnego na proste fragmenty, występują często reakcje przegrupowania. Utrudnia to wprawdzie interpretację widma, ale może stanowić uzupełnienie informacji o budowie badanej cząsteczki. Najczęściej mechanizm przegrupowania polega na migracji atomu wodoru do heteroatomu poprzez cykliczny stan przejściowy. Najłatwiej tworzą się układy cykliczne cztero- i sześcioczłonowe, co można prześledzić na następujących przykładach:



- Często odszczepienie małych, obojętnych cząsteczek, takich jak H_2S, CO, H_2O, NH_3 czy HCN, związane jest z przegrupowaniem. Migracja atomu wodoru do heteroatomu powoduje utworzenie cząsteczki obojętnej i jonu dodatniego:

$$[CH_3—CH_2—SH]^+ \rightarrow [CH_2=CH_2]^+ + H_2S$$

2.7. ANALIZA RENTGENOSTRUKTURALNA

Omówione metody spektroskopowe można ogólnie zaliczyć do metod dedukcyjnych. Ich przystosowanie do analizy związków organicznych opiera się na potwierdzonej powtarzalności danych, w odniesieniu do powtarzających się uwarunkowań strukturalnych występujących w cząsteczkach związków organicznych. Jedyną metodą oddającą bezwzględny obraz budowy związku chemicznego jest analiza rentgenostrukturalna. Kryształ badanej substancji stanowi naturalną siatkę dyfrakcyjną dla promieniowania elektromagnetycznego o bardzo małej długości fali — porównywalnej z odległościami międzyatomowymi. Uzyskane informacje pozwalają na obliczenie odległości atomowych, tj. długości i kątów wiązań, a więc prowadzą do trójwymiarowego obrazu cząsteczki związku chemicznego.

Aby uzyskać obraz tak drobnego obiektu jakim jest pojedyncza cząsteczka, musi być spełniony podstawowy warunek optyki, tzn. długość fali światła musi być tego samego rzędu wielkości lub mniejsza niż rozmiary szczegółów, które mają być rozróżniane na obrazie. Zakres stosowanego promieniowania rentgenowskiego wynosi od 0,07 do 0,02 nm, neutronowego lub elektronowego — 0,05–0,07 nm. W porównaniu z klasycznym układem optycznym — źródło światła, przedmiot rozpraszający, układ ogniskujący, obraz przedmiotu — w analizie rentgenowskiej brakuje podstawowego ogniwa, mianowicie układu tworzącego obraz. Etap ten realizuje się poprzez matematyczną syntezę obrazu. Najpierw przeprowadza się rejestrację światła rozproszonego, jego kierunków i natężeń, a następnie drogą obliczeń konstruuje prawdopodobny obraz badanego obiektu, którym najczęściej jest uporządkowany w czasie i w przestrzeni układ cząsteczek (atomów lub jonów) w krysztale. Dla kryształu bowiem natężenie promieniowania rozproszonego w danym kierunku (refleksu o wskaźniku *hkl*) jest proporcjonalne do czynnika struktury F^2_{hkl} określanego następująco:

$$F^2_{hkl} = F_{hkl} \cdot F_{hkl} \tag{2.23}$$

gdzie: $F_{hkl} = \sum_{j=1}^{N} f_j e^{-2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)}$, f_j — czynnik rozpraszania j-tego atomu, x_j, y_j, z_j — współrzędne ułamkowe j-tego atomu w komórce elementarnej.

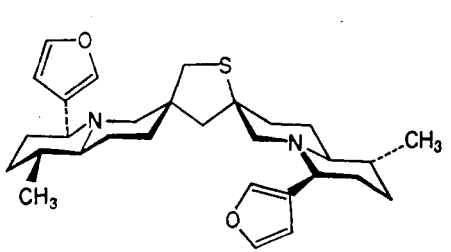
Amplituda struktury F_{hkl} jest, w ogólnym przypadku, liczbą zespoloną, zaś w kryształach centrosymetrycznych liczbą rzeczywistą, dodatnią lub ujemną. Mierząc natężenie rozproszonej wiązki promieniowania rentgenowskiego, do którego wielkość F^2_{hkl} jest proporcjonalna, nie uzyskujemy informacji doświadczalnej o znaku lub fazie F_{hkl}, co znacznie komplikuje obliczenia, lecz ich nie uniemożliwia. W nowoczesnych ośrodkach badań strukturalnych gromadzenie rentgenograficznych danych doświadczalnych oraz obliczanie struktur uważanych za „średnio skomplikowane", tzn. zawierające około 50 atomów, których współrzędne wystarczają do pełnego określenia geometrii struktury, wykonywane są w sposób prawie całkowicie automatyczny. Kryterium niezgodności oznaczanej struktury jest czynnik rozbieżności R, określany następująco:

$$R = \frac{\sum(F^2_{exp} - F^2_{obl.})}{\sum F^2_{exp}} \tag{2.24}$$

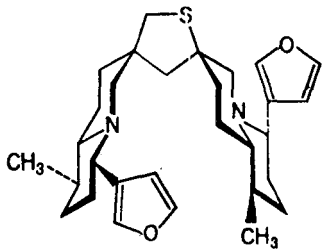
gdzie: F^2_{exp} — wartość doświadczalna, $F^2_{obl.}$ — wartość obliczona dla oznaczanej struktury.

Promieniowanie elektronowe jest znacznie silnej pochłaniane przez materię niż promieniowanie rentgenowskie, co ogranicza jego wykorzystanie w analizie strukturalnej do badań cienkich błon krystalicznych lub warstw powierzchniowych (metody odbiciowe), lecz z drugiej strony daje możliwość badań struktury nadzwyczaj cienkich, nawet jednocząsteczkowych, warstw powierzchniowych — LEED (ang. *low energy electron diffraction*).

Wykorzystanie dyfrakcji powolnych neutronów opiera się zasadniczo na tej samej idei co rentgenografia, a różni się od tej ostatniej fizyczną naturą zjawiska. Prawie nie popełniamy błędu mówiąc, że promienie Roentgena są rozpraszane wyłącznie przez elektrony atomu. Rentgenografia tworzy zatem obraz gęstości prawdopodobieństwa rozmieszczenia elektronów, które to prawdopodobieństwo osiąga maksimum w punkcie odpowiadającym środkowi atomu. Tę cechę wykorzystuje właśnie rentgenografia dla zlokalizowania atomu w obrębie cząsteczki. Przeciwnie, neutrony są rozpraszane przez jądra atomów, dlatego też neutronografia opiera się na zlokalizowaniu jądra atomu. Konsekwencje praktyczne są istotne. Na przykład rentgenograficznie trudno wyznaczyć położenie atomów lekkich, posiadających mało elektronów, w strukturach zawierających także ciężkie atomy; dotyczy to zwłaszcza oznaczania położenia atomów wodoru. Informację tę można uzyskać stosując metody neutronograficzne.



neotiobinufarydyna



tiobinufarydyna

Rys. 2.43. Udowodnione na podstawie analizy rentgenograficznej struktury alkaloidów wyodrębnionych z żółtej lilii wodnej

Metody rentgenograficzne często stanowią jedyną możliwość uzasadnienia różnic w strukturach cząsteczek związków blisko spokrewnionych. Na rysunku 2.43 przedstawiono struktury dwóch izomerycznych alkaloidów, wyodrębnionych z żółtej lilii wodnej, udowodnione na podstawie analizy rentgenograficznej [2]. Pewne różnice w budowie, zaobserwowane w analizie spektroskopowej, znalazły potwierdzenie i uzasadnienie w odmiennym układzie przestrzennym identycznych elementów składowych.

Jakkolwiek badania rentgenograficzne dostarczają dokładnych danych dotyczących budowy związków krystalicznych, jednak dane te nie zawsze dają się przenieść jednoznacznie na te same substancje badane w roztworach. Silnie oddziaływanie rozpuszczalnika może prowadzić do znacznych zmian strukturalnych związku.

2.8. METODY CHIRALOOPTYCZNE

2.8.1. Optyczna czynność związków organicznych

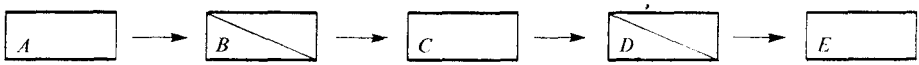
Niektóre substancje umieszczone na drodze wiązki światła spolaryzowanego liniowo rozkładają ją na dwie składowe spolaryzowane kołowo, prawoskrętnie i lewoskrętnie, wytwarzając między nimi różnicę faz. Po wyjściu z ośrodka składowe te dodają się i wypadkowa, aczkolwiek spolaryzowana liniowo, ma już inny azymut polaryzacji (płaszczyzna polaryzacji ulega skręceniu). Takie substancje, zwane *optycznie czynnymi*, przejawiają dwójłomność kołową. Do ośrodków optycznie czynnych należy wiele związków krystalicznych, ciekłych i gazowych. W większości przypadków aktywność nieorganicznych związków krystalicznych jest wynikiem charakterystycznej asymetrii układu atomów w sieci krystalicznej. Wielkość kąta skręcenia zależy wówczas w znacznym stopniu od kierunku rozchodzenia się wiązki światła, a aktywność optyczna znika, gdy kryształ zostanie rozpuszczony lub stopiony. Przykładami takich związków mogą być: kwarc, chloran sodowy, cynober itp. (kryształ cynobru znany jest z dużej skręcalności, 5800°/cm). Niektóre substancje, tzw. *ciekłe kryształy*, wykazują kąt skręcenia przewyższający wartość 250 000°/cm. Przykładem takiego związku może być, w odpowiednim zakresie temperatur, 3β-benzoiloksy-5-cholesten (benzoesan cholesterylu).

Jeżeli dwójłomność kołowa jest wynikiem asymetrii w strukturze cząsteczkowej związków, to wykazują one aktywność optyczną niezależnie od stanu skupienia, zarówno w stanie stałym jak i w roztworze. Wielkość kąta skręcenia nie zależy w tym przypadku od kierunku padającej wiązki, ponieważ nie ma żadnej wyróżnionej osi. Niemal wszystkie związki optycznie czynne, z jakimi mamy do czynienia w chemii organicznej, należą do ostatniej z wymienionych grup substancji. Należy nadmienić, że są one chiralne (cząsteczki mogą istnieć w formach enancjomerycznych).

2.8.2. Polarymetria

Do pomiaru kąta skręcenia płaszczyzny światła spolaryzowanego służy polarymetr, którego schemat ideowy przedstawiono na rys. 2.44.

Polaryzator jest zawsze nieruchomy, natomiast obrót analizatora pozwala na odczytanie wielkości kąta skręcenia. Jeżeli badana substancja skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara (obserwator patrzy w kierunku źródła światła), to określa się ją jako *prawoskrętną* i oznacza znakiem (+), a kąt skręcenia α przyjmuje się za dodatni. Jeżeli skręcenie następuje w kierunku przeciwnym, substancja jest *lewoskrętna* (−), a kąt skręcenia α ujemny. W polaryzatorze prowadzi się pomiary dla związków ciekłych lub roztworów ciekłych. Mierzony kąt skręcenia badanej substancji



Rys. 2.44. Schemat ideowy polarymetru: *A* — źródło światła monochromatycznego, *B* — pryzmat Nicola, polaryzator, *C* — kuweta z badaną substancją, *D* — pryzmat Nicola, analizator, *E* — obserwator lub układ mierzący

Tabela 2.36

Skręcalność właściwa i molowa niektórych związków

Związek	$[\alpha]_D^{20}$	$[M]_D^{20}$	Rozpuszczalnik
D-Glukoza	+52,7°	+95°	woda
α-D-Glukopiranoza	+112,2°	+202°	woda
β-D-Glukopiranoza	+18,7°	+34°	woda
D-Mannoza	+14,5°	+26°	woda
α-D-Mannopiranoza	•	+53°	woda
β-D-Mannopiranoza		−31°	woda
D-Fruktoza	−92,1°	−166°	—
D-Mannit	−0,24°	−4,4°	—
Kwas L-(−)-jabłkowy	−2,3°	−3,1°	8,4%-owy roztwór H_2O
	0,0°	0,0°	34%-owy roztwór H_2O
	+3,3°	+4,4°	70%-owy roztwór H_2O
Kwas D-(−)-winowy	−14,4°	−22°	woda
Kwas L-(+)-winowy	+14,4°	+22°	woda
	−8,1°	−12°	EtOH–C_6H_5Cl (1 : 1)
Kwas L-(+)-mlekowy	+3,3°	+3°	—
L-Mleczan metylu	−8,2°	−8,5°	—
Eter metylowy kwasu L-(+)-mlekowego	−75,5°	−79°	—
L-Mleczan cynkowy	−6,0°	−15°	—
(+)-Cynchonina	+223°	+656°	—
L-Leucyna†	−14,4°	−19°	—
L-Arginina†	+21,8°	+38°	—
5-Cholesten-3β-ol (cholesterol)	−39,0°	−151°	chloroform

† Pomiar przeprowadzony w temp. 25°C.

zależy od liczby cząsteczek, grubości kuwety, długości fali padającej wiązki światła, temperatury, a w przypadku roztworów, dodatkowo od rodzaju użytego rozpuszczalnika. Wielkościami charakteryzującymi badaną substancję są *skręcalność właściwa* $[\alpha]_\lambda^t$ i *skręcalność molowa* $[M]_\lambda^t$, które oblicza się z następujących wzorów:

dla roztworów

$$[\alpha]_\lambda^t = \frac{\alpha}{lc} = \frac{\alpha}{lpd}$$

dla cieczy jednorodnych i gazów

$$[\alpha]_\lambda^t = \frac{\alpha}{ld}$$

gdzie α oznacza zmierzony kąt skręcenia w [deg], l — grubość kuwety w [dm], c — stężenie badanej substancji w [g/cm³], p — stężenie badanej substancji w [g/1g roztworu], d — gęstość badanego roztworu w [g/cm³], a w przypadku cieczy jednorodnych i gazów — gęstość badanej substancji. Skręcalność molowa związana jest ze skręcalnością właściwą następującą zależnością:

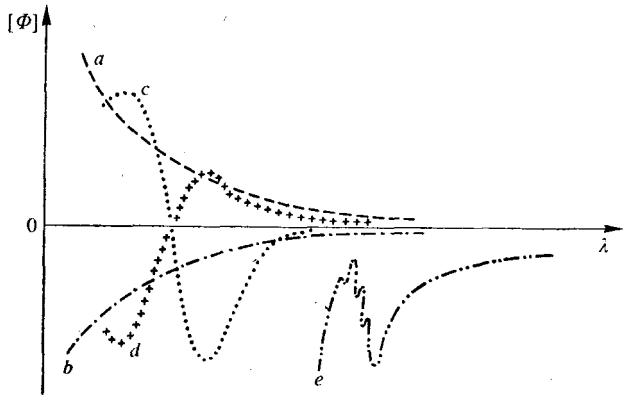
$$[M]_\lambda^t = \frac{[\alpha]_\lambda^t \cdot M}{100}$$

gdzie M jest masą cząsteczkową badanej substancji. Zazwyczaj wartość λ odpowiada linii spektralnej D sodu i wynosi 589,3 nm, wówczas wielkość $[\alpha]_\lambda^t$ podaje się jako $[\alpha]_D^t$. Jeżeli pomiar wykonano przy użyciu lampy rtęciowej z filtrem, przy długości fali np. 546,1 nm, to wielkość $[\alpha]_\lambda^t$ zapisuje się jako $[\alpha]_{546}^t$. Pełny zapis wyniku powinien przedstawiać się następująco, np.: $[\alpha]_{546}^{20} = +90{,}2^\circ$ ($c = 0{,}04$, $CHCl_3$). W celu uzyskania jednoznacznej wartości kąta α należy wykonać pomiar dla więcej niż jednego stężenia, ponieważ nie można odróżnić od siebie kątów skręcenia $\alpha + n \cdot 180^\circ$, gdzie $n = 0, 1, 2, 3$ itd. Wartości $[\alpha]_D$ i $[M]_D$ stanowią jedno z kryteriów czystości związków optycznie czynnych. W tabeli 2.36 podano przykłady skręcalności właściwej i skręcalności molowej wybranych związków naturalnych, optycznie czynnych.

2.8.3. Dyspersja skręcalności optycznej — ORD

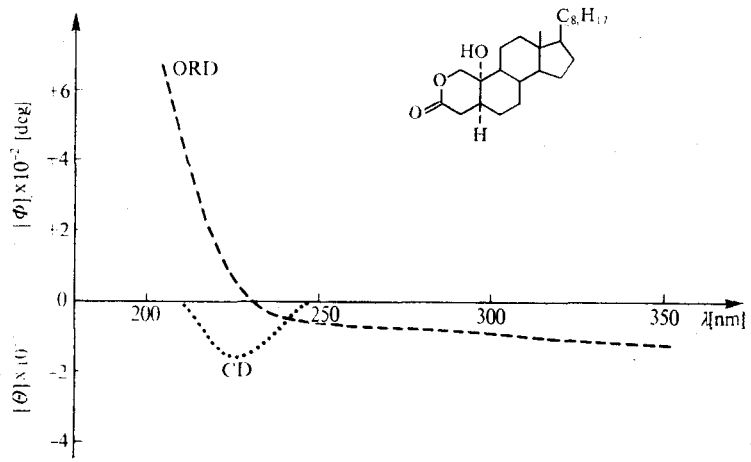
Wykres zależności skręcalności molowej od długości fali światła spolaryzowanego liniowo daje *krzywą dyspersji skręcalności optycznej, krzywą ORD* (ang. *Optical Rotatory Dispersion*), przy czym skręcalność molową oznacza się symbolem $[\Phi]$ zamiast $[M]$. Jeżeli w badanym zakresie długości fali związek nie wykazuje absorpcji (patrz podrozdz. 2.4), to otrzymuje się *krzywą normalną* (monotoniczną) *ORD*. Krzywa normalna ORD jest dodatnia, gdy ze zmniejszaniem się długości fali rosną wartości $[\Phi]$, natomiast jest ujemna, jeżeli wartości $[\Phi]$ maleją. Krzywa normalna dostarcza informacji o wszystkich centrach asymetrii w cząsteczce, co nazywane jest *efektem tła* lub *efektem szkieletowym*.

Jeżeli w badanym zakresie długości fali związek wykazuje absorpcję, to krzywa ORD posiada ekstrema, maksima i minima, i jest nazywana *krzywą anormalną* lub *krzywą efektu Cottona*. Krzywą ORD, posiadającą w zakresie pasma absorpcji chromoforu tylko jedno maksimum i jedno minimum, nazywa się *krzywą prostego efektu Cottona*. Znak efektu jest dodatni, jeżeli maksimum znajduje się przy większej długości fali niż minimum. W przypadku odwrotnym efekt Cottona jest ujemny. Krzywa ORD posiadająca w zakresie absorpcji chromoforu kilka wartości ekstremalnych nosi nazwę *krzywej złożonego efektu Cottona*. Na rysunku 2.45 przedstawione są omówione rodzaje krzywych ORD.



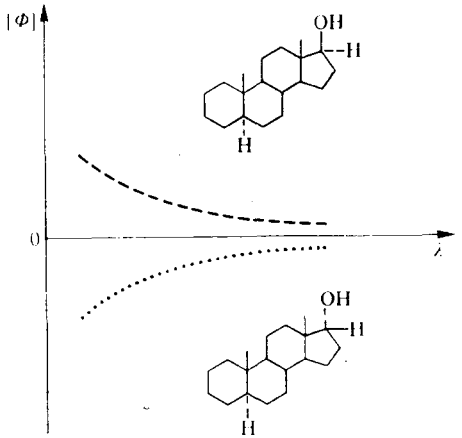
Rys. 2.45. Przykłady typowych krzywych ORD: *a* — krzywa normalna dodatnia, *b* — krzywa normalna ujemna, *c* — krzywa prostego ujemnego efektu Cottona, *d* — krzywa prostego dodatniego efektu Cottona, *e* — krzywa złożonego efektu Cottona

W niektórych przypadkach, gdy wielkość efektu Cottona jest niezbyt duża, a efekt tła znaczny, krzywa ORD niewiele odbiega od krzywej normalnej. Jako przykład może posłużyć krzywa ORD 10-hydroksy-3-okso-19-nor-2-oksa-5α, 10α-chlolestanu (rys. 2.46). Słaby efekt Cottona układu laktonowego znajduje się przy 227 nm i nie jest widoczny na krzywej ORD; ujawnia się on dopiero w postaci krzywej CD (krzywej dichroizmu kołowego).



Rys. 2.46. Krzywe ORD i CD 10-hydroksy-3-okso-19-nor-2-oksa-5α, 10α-cholestanu

Z pomiarów ORD można uzyskać wiele danych o budowie, konformacji i konfiguracji związków organicznych, ponieważ znaczne różnice kształtu krzywych są wywołane bądź przez zmianę otoczenia grup chromoforowych, bądź przez zmianę konfiguracji na jednym lub kilku centrach asymetrii (rys. 2.47). Warto także nadmienić, że na podstawie analizy krzywych ORD polipeptydów i białek wyliczono stopień spiralności wielu naturalnych i syntetycznych obiektów tej grupy. Rozpatrując krzywe ORD nie należy jednak zapominać o zależności skręcalności od rodzaju użytego rozpuszczalnika i temperatury. Parametry te wywierają czasami znaczny wpływ na przebieg krzywych ORD.



Rys. 2.47. Budowa związku a przebieg krzywej ORD

2.8.4. Dichroizm kołowy — CD

Związki optycznie czynne posiadające optycznie aktywny chromofor zachowują się anomalnie w zakresie jego absorpcji **2.8.3.** Okazuje się, że w tym przedziale spektralnym oprócz występowania dwójlomności kołowej zachodzi różna absorpcja wiązek składowych, spolaryzowanych kołowo, prawo- i lewoskrętnie. Opuszczająca ośrodek wiązka wypadkowa nie tylko ulega skręceniu o kąt α, ale jest również spolaryzowana eliptycznie. Ośrodek taki wykazuje *zjawisko dichroizmu kołowego*. Na efekt Cottona składają się zatem dwa zjawiska: *dwójłomność kołowa ośrodka* i *dichroizm kołowy ośrodka*.

Krzywa dichroizmu kołowego, krzywa CD (ang. *Circular Dichroism*), przedstawia zależność molowego współczynnika ekstynkcji dichroicznej $\Delta\varepsilon$ lub eliptyczności molowej $[\Theta]$ od długości fali i może być mierzona w zakresie pasm absorpcji optycznie aktywnych chromoforów. Wielkość $\Delta\varepsilon$ wylicza się ze wzoru:

$$\Delta\varepsilon = \frac{\Delta D}{lC}$$

gdzie: ΔD — absorbancja dichroiczna (wielkość mierzona), l — grubość kuwety w [cm], C — stężenie badanej substancji w [mol/dm^3]. Eliptyczność molową $[\Theta]$ oblicza się bądź z wielkości $\Delta\varepsilon$ wg zależności:

$$[\Theta] \approx 3300 \cdot \Delta\varepsilon$$

bądź przez wyliczenie eliptyczności właściwej wg wzorów:

$$[\psi] = \frac{\psi}{lc}$$

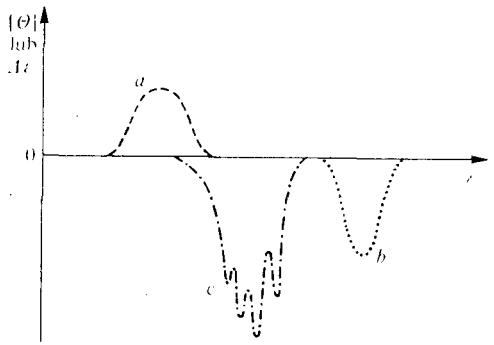
$$[\Theta] = \frac{[\psi] \cdot M}{100}$$

gdzie ψ oznacza kąt eliptyczności w [deg] (wielkość mierzona), $[\psi]$ — eliptyczność właściwa w [deg], l — grubość kuwety w [dm], c — stężenie badanej substancji w [g/cm^3], M — masa cząsteczkowa badanej substancji. Z podanej uprzednio zależności $[\Theta]$ od $\Delta\varepsilon$ wynika, że wartość kąta eliptyczności ψ związana jest z wartością absorbancji dichroicznej ΔD zależnością:

$$10^{-3}\,\text{deg} \approx 3 \cdot 10^{-5} \Delta D$$

Jeżeli w obszarze absorpcji chromoforu krzywa CD posiada tylko jedno maksimum lub jedno minimum, nazywana jest *krzywą prostego efektu Cottona*. Znak efektu jest dodatni, gdy krzywa posiada maksimum, lub ujemny, gdy krzywa posiada minimum. Jeżeli w obszarze absorpcji chromoforu krzywa CD posiada kilka wartości ekstremalnych, nazywana jest *krzywą złożonego efektu Cottona*. Dotyczy to również krzywych z punktem przegięcia. Typowe przykłady krzywych CD zamieszczone są na rys. 2.48.

W odróżnieniu od ORD metoda CD daje w zasadzie informacje tylko o najbliższym stereochemicznym otoczeniu chromoforu. Posiada jednak tę zaletę, że może wskazać obecność chromoforów wykazujących słaby efekt Cottona, niewidoczny przy zastosowaniu techniki ORD (patrz rys. 2.46). Odczytane wartości efektów Cottona z krzywych CD są bardzo często o wiele dokładniejsze niż znalezione metodą ORD.

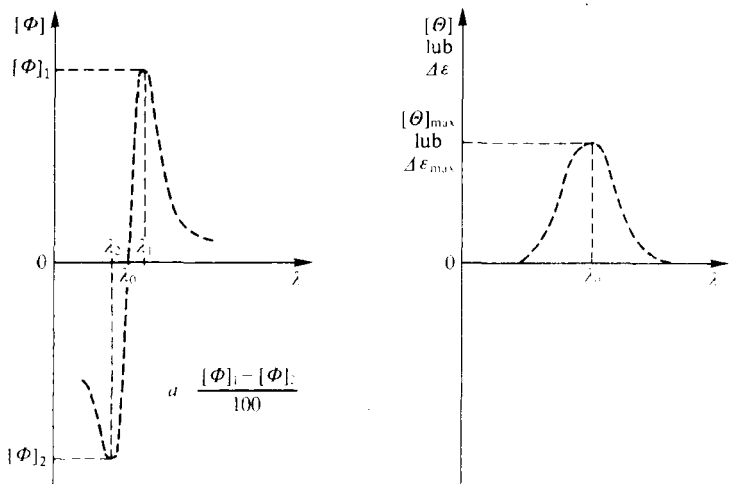


Rys. 2.48. Przykłady typowych krzywych CD: *a* — krzywa prostego dodatniego efektu Cottona, *b* — krzywa prostego ujemnego efektu Cottona, *c* — krzywa złożonego ujemnego efektu Cottona

2.8.5. Parametry krzywych ORD i CD, i ich powiązanie

Amplituda molekularna *a*, obliczona z krzywej ORD, oraz $[\Theta]_{max}$ lub $\Delta\varepsilon_{max}$ — z krzywej CD, są parametrami charakterystycznymi i stałymi dla danego związku (rys. 2.49). Wykazano, że wielkości te są ze sobą związane następującą zależnością:

$$a = 0{,}0122 \cdot [\Theta]_{max} = 40{,}28 \cdot \Delta\varepsilon_{max}$$

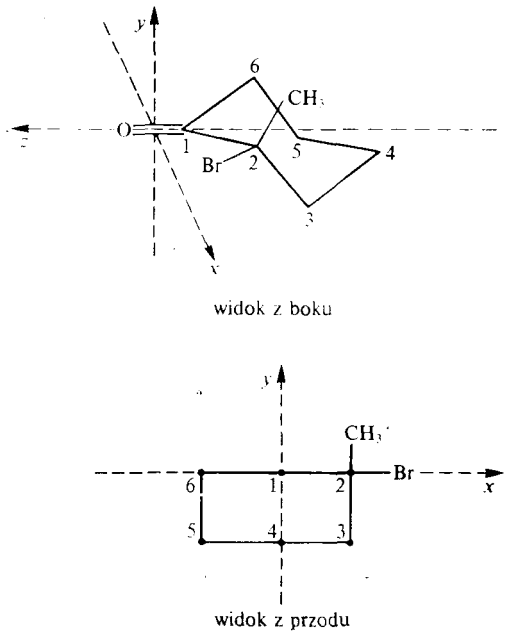


Rys. 2.49. Parametry krzywych ORD i CD

2.8.6. Reguła oktantów

W celu korelacji przestrzennej struktury cząsteczek z otrzymywanymi wartościami eksperymentalnymi zaproponowano szereg reguł, jak *reguła oktantów* dla nasyconych ketonów, *reguła sektorów* lub *reguła „komety"* dla laktonów, *reguła kwadrantów* itp. Wynikają one z prób powiązania znaków i wielkości wkładów do efektu Cottona ze strony określonych podstawników, znajdujących się w różnych częściach przestrzeni i różnych odległościach od chromoforu.

Reguła oktantów pozwala przewidzieć znak efektu Cottona dla wielu nasyconych ketonów na podstawie zbudowanego modelu cząsteczki. W celu zastosowania tej reguły pierścień zawierający grupę karbonylową ustawia się w trójwymiarowym układzie współrzędnych w taki sposób (rys. 2.50), aby początek układu współrzędnych znajdował się



Rys. 2.50. Projekcja do reguły oktantów

w połowie wiązania C=O grupy karbonylowej. Przez osie x, y, z przeprowadza się trzy płaszczyzny: płaszczyznę A przez osie y i z, płaszczyznę B przez osie x i z oraz płaszczyznę C przez osie x i y. Wówczas w płaszczyźnie A znajdują się zawsze atomy tworzące grupę karbonylową (na rys. O, C_1, C_4), w płaszczyźnie B — atomy grupy karbonylowej i atomy węgla sąsiadujące bezpośrednio z grupą karbonylową (na rys. O, C_1, C_2, C_6, Br), natomiast płaszczyzna C dzieli w połowie ugrupowanie karbonylowe i jest prostopadła do płaszczyzn A i B. Płaszczyzny te dzielą przestrzeń, w której znajduje się rozpatrywana cząsteczka na osiem części, zwanych *oktantami*. Oktanty tylne znajdują się za płaszczyzną C, patrząc wzdłuż wiązania C=O od atomu tlenu do węgla, natomiast oktanty przednie znajdują się przed płaszczyzną C. Zazwyczaj rozpatruje się tylko oktanty tylne, ponieważ rzadko podstawniki lub atomy pierścieni w związkach wielopierścieniowych wchodzą do oktantów przednich.

Zgodnie z regułą:

1) podstawniki leżące w płaszczyznach układu współrzędnych nie wnoszą wkładu w efekt Cottona;

2) podstawniki i atomy pierścieni, z wyjątkiem atomów pierwszego pierścienia, znajdujące się w oktantach tylnym–lewym–górnym, tylnym–prawym–dolnym oraz przednim–lewym–dolnym i przednim–prawym–górnym wnoszą dodatnie wkłady w efekt Cottona;

3) podstawniki i atomy pierścieni, z wyjątkiem atomów pierwszego pierścienia, znajdujące się w oktantach tylnym–lewym–dolnym, tylnym–prawym–górnym oraz przednim–lewym–górnym i przednim–prawym–dolnym wnoszą ujemne wkłady w efekt Cottona.

Sumując wkłady podstawników lub atomów pierścieni można znaleźć znak efektu i przybliżoną jego wielkość. Największy wpływ wywierają podstawniki względem pierwszego pierścienia zawierającego grupę karbonylową, znacznie mniejszy — podstawniki znajdujące się w dalszych pierścieniach.

2.9. ANALIZA JAKOŚCIOWA ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

2.9.1. Próby wstępne

Przed przystąpieniem do właściwej analizy związku organicznego należy się upewnić o jego czystości, np. mierząc temperaturę topnienia lub wrzenia. Związki chemicznie czyste powinny się charakteryzować ostrymi granicami temperatur topnienia lub wrzenia (w przedziale 1–2°). Jeżeli badana substancja nie spełnia wymienionych warunków, należy ją oczyścić, np. przez krystalizację, destylację frakcjonowaną czy chromatografię. Proces oczyszczania może wykazać niejednorodność substancji, wówczas postępuje się podobnie jak w przypadku mieszanin.

Substancję czystą chemicznie poddaje się analizie elementarnej przeprowadzając kolejno próby na obecność poszczególnych pierwiastków.

Próba na obecność węgla. Palenie się substancji (próbę wykonuje się na platynowej blaszce) oraz czarna pozostałość, która po wyprażeniu znika, świadczy o obecności węgla. Kopcący płomień sugeruje obecność układu aromatycznego. Próba spalania daje również odpowiedź na pytanie, czy analizowana substancja zawiera pierwiastek metaliczny — w takim przypadku na blaszce pozostaje popiół.

Aby stwierdzić obecność azotu, siarki i chlorowców należy obecne w próbce pierwiastki przeprowadzić w jony; w tym celu stapia się substancję z sodem.

Uwaga! Wszystkie czynności wykonywane przy stapianiu substancji z sodem należy bezwzględnie wykonywać pod wyciągiem, z zasuniętą szybą ochronną.

Do małej probówki umieszczonej w łapie wprowadza się około 50 mg dobrze oczyszczonego sodu i około 50 mg badanego związku. Probówkę ogrzewa się małym płomieniem aż do stopienia sodu. Następnie zwiększa się płomień i ogrzewa dno probówki do ciemnego żaru. Rozgrzaną probówkę rozbija się w uprzednio przygotowanej parowniczce z wodą destylowaną. Zawartość parowniczki sączy się; przesącz służy do dalszych badań. Jeżeli przesącz jest nieklarowny lub zabarwiony, należy stapianie z sodem powtórzyć, ponieważ substancja nie rozłożyła się całkowicie.

Próba na obecność azotu. Część przesączu (ok. 2 cm^3) ogrzewa się z kryształkiem siarczanu żelazawego, a po ochłodzeniu dodaje się rozcieńczony kwas siarkowy do uzyskania odczynu kwaśnego. Pojawienie się zielononiebieskiego osadu wskazuje na obecność azotu.

Wiele substancji organicznych zawierających azot podczas ogrzewania z wodorotlenkiem sodowym lub potasowym wydziela amoniak, co można stwierdzić za pomocą papierka wskaźnikowego.

Próba na obecność siarki. Niewielką ilość przesączu zakwasza się kwasem octowym, a następnie dodaje kilka kropli roztworu octanu ołowiawego. Czarny osad PbS świadczy o obecności siarki.

Do niewielkiej ilości przesączu dodaje się kilka kropli rozcieńczonego roztworu wodnego nitroprusydku sodowego. Pojawienie się ciemnoczerwonego zabarwienia wskazuje na zawartość siarki.

Próba na obecność chlorowców. W przypadku nieobecności siarki i azotu próbę na chlorowce wykonuje się bezpośrednio z przesączu uzyskanego po stopieniu substancji organicznej z sodem. Około 1 cm^3 przesączu zakwasza się rozcieńczonym kwasem azotowym i dodaje kilka kropli wodnego roztworu azotanu srebrowego. Pojawienie się osadu wskazuje na obecność chlorowca.

W przypadku wykrycia siarki lub azotu w poprzednich próbach przesącz po stopieniu z sodem zakwasza się i ogrzewa do ilościowego odpędzenia siarkowodoru i cyjanowodoru, ponieważ z azotanem srebrowym tworzą one nierozpuszczalne w wodzie osady. Następnie dodaje się wodny roztwór azotanu srebrowego.

Odsączony osad halogenku srebrowego może być przydatny do identyfikacji rodzaju chlorowca. Chlorek srebrowy doskonale rozpuszcza się w wodnym roztworze węglanu i wodorotlenku amonowego, bromek tylko częściowo, natomiast jodek jest nierozpuszczalny. Próba ta jest mało przydatna w przypadku odróżniania bromu od jodu: zadowalające wyniki daje wtedy reakcja z wodą chlorową.

Do przesączu, uzyskanego po stopieniu substancji z sodem i rozpuszczeniu produktu w wodzie, dodaje się rozcieńczony kwas siarkowy do odczynu kwaśnego. Następnie dodaje się 1 cm^3 tetrachlorku węgla i kilka kropli świeżo przyrządzonej wody chlorowej (patrz **1.3.1**). Mieszaninę wytrząsa się. Ciemnoczerwone zabarwienie warstwy organicznej wskazuje na obecność jodu, a żółte zabarwienie na obecność bromu.

Do wykrywania chlorowców służy także *próba Beilsteina*, polegająca na ogrzewaniu związków zawierających chlorowiec z tlenkiem miedziowym.

Na drucie miedziowym (uprzednio dobrze oczyszczonym i wyprażonym) wprowadza się odrobinę substancji do nieświecącej części płomienia. Zabarwienie zielone wskazuje na obecność chlorowca. Należy nadmienić, że takie zabarwienie mają również niektóre substancje zawierające azot.

Wykrywanie innych pierwiastków, a w szczególności metali jest opisane w podręcznikach analizy jakościowej związków nieorganicznych.

2.9.2. Badanie rozpuszczalności

Istnieje zależność między ilością i charakterem grup funkcyjnych w cząsteczce a rozpuszczalnością związku w rozpuszczalnikach polarnych (woda, alkohole) i niepolarnych (węglowodory, etery). Związki o charakterze polarnym dobrze rozpuszczają się w rozpuszczalnikach o dużej stałej dielektrycznej, w przeciwieństwie do substancji niepolarnych. Należy pamiętać, że w większości cząsteczek związków organicznych można wyróżnić dwie części: polarną i niepolarną. Stosunek tych części do siebie determinuje rozpuszczalność związku w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych o małej stałej dielektrycznej.

Rozpuszczalność w wodzie związana jest z możliwością tworzenia wiązań wodorowych

między cząsteczkami substancji rozpuszczalnej i rozpuszczalnika, albo z dysocjacją rozpuszczanego związku i możliwością solwatacji utworzonych jonów. Do związków rozpuszczalnych w wodzie należą więc substancje zawierające grupy: hydroksylową, karboksylową, aminową, amidową, sulfonową itp., oraz wszystkie substancje silnie zdysocjowane, np. sole kwasów, amin czy fenoli. Jest oczywiste, że obecność więcej niż jednej grupy polarnej, zdolnej do tworzenia wiązania wodorowego lub zwiększenia stopnia dysocjacji, powoduje zwiększenie rozpuszczalności w wodzie. Większa liczba atomów węgla w łańcuchu alifatycznym lub większa liczba pierścieni w cząsteczce wpływa na zmniejszenie rozpuszczalności substancji w wodzie, zwiększa natomiast rozpuszczalność w węglowodorach i eterach. Ogólnie przyjmuje się, że związki z jedną grupą polarną rozpuszczają się w wodzie, jeżeli liczba atomów węgla w cząsteczce nie przekracza 4–5. Związki z jedną grupą polarną, o liczbie atomów węgla w cząsteczce większej niż pięć, nie rozpuszczają się w wodzie, a tylko w rozpuszczalnikach niepolarnych. Niemniej jednak istnieje ogromna grupa substancji rozpuszczalnych zarówno w wodzie jak i rozpuszczalnikach niepolarnych. Są to związki z jedną grupą polarną i niewielką liczbą atomów węgla w cząsteczce. Należą do niej pierwsze człony szeregów homologicznych: alkoholi, aldehydów, ketonów, kwasów karboksylowych, bezwodników kwasowych, amidów, amin, nitryli itp. Rozpuszczalność tych związków w wodzie i eterze jest zrozumiała, jeśli weźmie się pod uwagę fakt kompensowania efektu części niepolarnej obecnością grupy polarnej.

Rozpuszczanie się substancji może przebiegać również na skutek reakcji z rozpuszczalnikiem. Do tego typu reakcji należy tworzenie się soli. W tym przypadku właściwy dobór rozpuszczalnika pozwala na znaczne zawężenie zakresu badań. Związki rozpuszczalne w 10%-owym kwasie solnym mają charakter zasadowy. Należą tu: aminy (negatywny wynik mogą dać aminy di- i triarylowe), hydrazyny, związki amfoteryczne (np. aminokwasy i aminofenole).

Związki o charakterze kwasowym rozpuszczają się w alkaliach. W celu dokładniejszego podziału tej klasy związków, rozpuszczalność ich bada się w rozcieńczonych wodnych roztworach wodorowęglanu sodowego i wodorotlenku sodowego. Związki o słabo zaznaczonym charakterze kwasowym (fenole, niektóre kwasy karboksylowe i ich bezwodniki, enole, amidy, oksymy, aminofenole, tiofenole, tiole, sulfonamidy, kwasy aminosulfonowe) rozpuszczają się w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego, nie rozpuszczają się jednak w roztworze wodorowęglanu sodowego. Mocne kwasy (większość kwasów karboksylowych, nitrokwasy, chlorowcokwasy, cyjanokwasy, fenolokwasy, hydroksykwasy, kwasy sulfonowe i sulfinowe, fenole z elektroujemnymi podstawnikami) rozpuszczają się w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego i wodorotlenku sodowego.

Dla związków o charakterze obojętnym wykonuje się niekiedy próby rozpuszczalności w stężonym kwasie siarkowym. Podobnie jak w przypadku substancji kwasowych i zasadowych przebiega reakcja chemiczna między substancją rozpuszczaną a rozpuszczalnikiem. Możliwe jest tworzenie kompleksów, odwadnianie, polimeryzacja, sulfonowanie, powstawania połączeń alkilosiarkowych. Do związków nierozpuszczalnych w rozcieńczonych kwasach i zasadach, rozpuszczalnych natomiast w stężonym kwasie siarkowym należą: alkohole, aldehydy, ketony, estry, bezwodniki kwasowe, etery i acetale, węglowodory nienasycone i alkilowane węglowodory aromatyczne.

Związki nierozpuszczalne w wodnych roztworach alkaliów, w kwasie solnym i siarko-

wym stanowią grupę związków niereaktywnych. W jej skład wchodzą węglowodory alifatyczne i alicykliczne, niektóre węglowodory aromatyczne i chlorowcopochodne węglowodorów.

Badanie rozpuszczalności daje szereg wskazówek istotnych dla dalszego toku analizy, sugerując wykonanie określonych reakcji grupowych na obecność charakterystycznych dla danego związku grup funkcyjnych.

2.9.3. Reakcje grupowe i pochodne krystaliczne

Analiza związku organicznego w dużej mierze polega na wykazaniu identyczności ze związkiem opisanym w literaturze chemicznej. Cel ten osiąga się przez porównanie stałych fizycznych (t.t., t. wrz., n_D, d) z danymi dostępnymi w literaturze lub z oryginalną próbką związku o znanej budowie, jak również przez wykonanie reakcji charakterystycznych dla danych związków i uzyskanie pochodnej krystalicznej.

W niniejszym rozdziale podano szereg reakcji charakterystycznych dla poszczególnych grup funkcyjnych oraz metody otrzymywania pochodnych krystalicznych. Reakcje grupowe pozwalają zakwalifikować badany związek do określonej klasy, niewiele jest jednak odczynników reagujących selektywnie z poszczególnymi grupami funkcyjnymi. Nie należy więc opierać się tylko na jednej próbie. Wszystkie próby powinny być bardzo starannie wykonane, a w przypadkach wątpliwych powtórzone. Zaleca się również, o ile jest to możliwe, wykonanie prób „ślepych". Przeprowadzenie reakcji grupowych nie wystarcza na dokładne zidentyfikowanie badanej substancji. Można to osiągnąć przez porównanie właściwości pochodnych krystalicznych badanego związku z danymi w literaturze. Przed przystąpieniem do wykonania pochodnej należy rozważyć następujące czynniki:

1. Wybór pochodnej krystalicznej uzależnia się od znajomości stałych fizycznych związków i ich pochodnych, między którymi rozstrzygamy problem identyfikacji.

2. Pochodna powinna tworzyć się łatwo i w takich reakcjach, gdzie nie istnieje możliwość otrzymania produktów ubocznych.

3. Jeżeli inne dane wskazują na możliwość wyboru kilku związków, ich pochodne powinny mieć jak największe różnice temperatur topnienia.

4. Pochodne powinny się łatwo oczyszczać przez krystalizację i mieć ostre temperatury topnienia.

Metodyka pracy na tym etapie analizy polega na scharakteryzowaniu grupy funkcyjnej, przeprowadzeniu związku w odpowiednią pochodną, oczyszczeniu jej, oznaczeniu stałych fizycznych i porównaniu ich z danymi w literaturze.

Węglowodory

Węglowodory nasycone

Alkany i cykloalkany charakteryzują się minimalną reaktywnością, w związku z czym identyfikacja ich opiera się głównie na porównaniu stałych fizycznych z danymi w literaturze. Alkany i cykloalkany można odróżnić od węglowodorów aromatycznych wykonując próbę z dymiącym kwasem siarkowym.

Reakcja z dymiącym kwasem siarkowym. 0,1 cm^3 analizowanego węglowodoru wytrząsa się z 1 cm^3 20%-owego oleum. W przypadku węglowodoru aromatycznego następuje homogenizacja i rozgrzanie się próbki. Alkany i cykloalkany nie reagują w tych warunkach.

Niektóre alkany i cykloalkany tworzą krystaliczne klatraty z mocznikiem.

Reakcja z mocznikiem. Do 0,3 cm^3 analizowanego węglowodoru dodaje się roztwór 1 g mocznika w 6 cm^3 bezwodnego metanolu i pozostawia w temp. 2°C przez 5 h. Utworzony osad odsącza się i krystalizuje z metanolu.

Węglowodory nienasycone

Alkeny odbarwiają wodny roztwór nadmanganianu potasowego. W wyniku utleniania wiązania podwójnego do glikolu jon $Mn^{7\oplus}$ redukuje się do jonu $Mn^{4\oplus}$, co powoduje zanik fioletowej barwy roztworu.

Reakcja z nadmanganianem potasowym. Do 0,1 g badanego związku rozpuszczonego w wodzie lub acetonie dodaje się kroplami 2%-owy roztwór wodny nadmanganianu potasowego. Po każdej kropli probówkę wstrząsa się, obserwując zmianę barwy.

Alkeny i alkiny odbarwiają roztwór bromu w tetrachlorku węgla, w wyniku przyłączenia atomów bromu do wiązań wielokrotnych. Zanik barwy może nastąpić również w wyniku reakcji podstawienia (np. fenole), w takim przypadku wydziela się bromowodór, co łatwo sprawdzić.

Reakcja z roztworem bromu w tetrachlorku węgla. 0,1 g badanej substancji rozpuszcza się w niewielkiej ilości tetrachlorku węgla i kroplami dodaje 5%-owy roztwór bromu w tetrachlorku węgla. Odbarwianie się roztworu świadczy o obecności wiązania wielokrotnego.

Alkiny, w których występuje ugrupowanie $-C\equiv CH$, wykazują reakcję barwną ze związkami miedzi.

Reakcja alkinów z solami miedzi. 0,1 g krystalicznego siarczanu miedziowego rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody i dodaje 0,4 cm^3 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku amonowego. Następnie dodaje się 0,3 g chlorowodorku hydroksyloaminy i objętość roztworu uzupełnia do 5 cm^3. Roztwór powinien być bezbarwny. Wodny lub alkoholowy roztwór badanej substancji zadaje się równą objętością tak przyrządzonego odczynnika. Ciemnożółty lub czerwonobrunatny osad acetylenku wskazuje na obecność ugrupowania $-C\equiv CH$.

Węglowodory aromatyczne

Większość węglowodorów aromatycznych rozpuszcza się w stężonym kwasie siarkowym, co pozwala na odróżnienie ich od innych typów węglowodorów. Obecność układu aromatycznego można wykryć w reakcjach z bezwodnym chlorkiem glinowym, z pięciochlorkiem antymonu i z formaldehydem w kwasie siarkowym.

Reakcja z chlorkiem glinowym (lub pięciochlorkiem antymonu). Szkiełko zegarkowe zwilża się roztworem analizowanej substancji w chloroformie. Dodaje się odrobinę bezwodnego chlorku glinowego (lub pięciochlorku antymonu) i obserwuje zmiany zabarwienia. Pojawienie się zabarwienia pochodzącego od ciemnożółtych lub pomarańczowych kom-

pleksów, utworzonych w wyniku reakcji Friedela–Craftsa, świadczy o obecności związków aromatycznych.

Próba z formaldehydem i kwasem siarkowym. 0,1 cm^3 35%-owego wodnego roztworu formaldehydu rozpuszcza się w 5 cm^3 stężonego kwasu siarkowego. Kilka kropli tego odczynnika dodaje się do niewielkiej ilości roztworu badanego związku w chloroformie. W obecności układu aromatycznego powstają charakterystyczne zabarwienia: zielono-niebieskie, czerwone lub fioletowe.

Dokładna identyfikacja węglowodoru aromatycznego polega na otrzymaniu pochodnej krystalicznej. Najczęściej stosuje się reakcję nitrowania, w wyniku której powstają mono- i dipodstawione związki nitrowe. Proces nitrowania można wykonać kilkoma sposobami, z których jeden jest przytoczony poniżej.

Nitrowanie węglowodorów. Sporządza się mieszaninę nitrującą przez dodanie 2 cm^3 stężonego kwasu siarkowego do 2 cm^3 stężonego kwasu azotowego. Chłodząc i mieszając, wkrapla się przygotowaną mieszaninę do około 0,5 cm^3 węglowodoru. W celu zakończenia reakcji mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej przez 30 min. Po oziębieniu roztwór wylewa się na lód, a wytrącony osad odsącza i przemywa kilkakrotnie wodą, po czym krystalizuje się, najczęściej z mieszaniny etanol-woda.

Związki aromatyczne polipodstawione lub o skondensowanych pierścieniach tworzą również kompleksy z kwasem pikrynowym.

Reakcja z kwasem pikrynowym. 0,5 g lub 1 cm^3 węglowodoru aromatycznego rozpuszcza się w najmniejszej ilości metanolu. Mieszając, dodaje się 1 cm^3 nasyconego roztworu kwasu pikrynowego w metanolu. Mieszaninę chłodzi się, a wytrącony osad odsącza i przemywa niewielką ilością metanolu.

Węglowodory aromatyczne zawierające podstawniki alkilowe można utlenić nadmanganianem potasowym do odpowiednich kwasów, które z reguły są ciałami stałymi.

Otrzymywanie kwasów aromatycznych. 0,5 cm^3 węglowodoru aromatycznego w 30 cm^3 wody, 1 cm^3 5%-owego roztworu wodorotlenku sodowego i 2 g nadmanganianu potasowego ogrzewa się do wrzenia, aż do zaniku fioletowego zabarwienia. Utworzony osad dwutlenku manganowego odsącza się, przesącz zakwasza do odczynu kwaśnego i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje z wody lub metanolu.

Związki chlorowcowe

W zależności od położenia atomu chlorowca w czasteczce związku organicznego, wykazują one różną reaktywność z wodnym i alkoholowym roztworem azotanu srebrowego.

Reakcja z roztworem azotanu srebrowego. Przed przystąpieniem do wykonania reakcji bada się rozpuszczalność związku w wodzie. W przypadku związków rozpuszczalnych wykonuje się następującą próbę:

Próba z roztworem wodnym. Kroplę lub kryształek substancji rozpuszcza się w 1 cm^3 wody, zakwasza rozcieńczonym kwasem azotowym, a następnie dodaje się kilka kropli 5%-owego roztworu wodnego azotanu srebrowego. Pojawienie się osadu wskazuje na obecność chlorowca luźno związanego. Do związków dających pozytywny wynik zalicza się sole amoniowe, oksoniowe itp., jak również chlorki kwasowe o małej masie cząstecz-

kowej. W przypadku związków nierozpuszczalnych w wodzie wykonuje się reakcję z alkoholowym roztworem azotanu srebrowego.

Próba z roztworem alkoholowym. Do 1 cm^3 roztworu alkoholowego badanej substancji dodaje się kilka kropli 2%-owego alkoholowego roztworu azotanu srebrowego. Obserwuje się pojawienie osadu. Jeśli osad nie pojawi się w ciągu 5 min, próbkę ogrzewa się do wrzenia. Po oziębieniu, w przypadku obecności osadu, dodaje się kilka kropli rozcieńczonego kwasu azotowego. Jeśli osad rozpuści się, oznacza to, że w wyniku reakcji powstała sól srebrowa kwasu organicznego, a nie oczekiwany osad halogenku srebra.

Do reagujących z alkoholowym roztworem azotanu srebrowego należą następujące typy związków: $RCOX$, $ROCH_2X$, R_3CX, RI, CBr_4, $RCH{=}CHCH_2X$, Ar_3CX, Ar_2CHX itp., gdzie X = Cl, Br, I. Osad z alkoholowym roztworem azotanu srebrowego, dopiero po ogrzaniu, tworzą takie związki jak: R_2CHBr, RCH_2Br, $CHBr_3$, R_2CHCl, $RCHCl_2$. Do związków nie reagujących z alkoholowym roztworem azotanu srebrowego zalicza się: $CHCl_3$, CCl_4, ArX, $RCH{=}CHX$, CCl_3COOH, $CHCl_2CHCl_2$, $ROCH_2CH_2X$ itp.

Aktywność atomu chloru i bromu można zaobserwować wykonując próbę z acetonowym roztworem jodku sodowego.

Próba z jodkiem sodowym w acetonie. Roztwór sporządza się przez rozpuszczenie 1,5 g jodku sodowego w 10 cm^3 acetonu. Odczynnik powinien być klarowny i bezbarwny. W przypadku pojawienia się ciemnoczerwonego zabarwienia należy przyrządzić świeży roztwór. Niewielką ilość badanego związku rozpuszcza się w możliwie najmniejszej ilości acetonu, a następnie dodaje 1 cm^3 uprzednio przygotowanego odczynnika. Jeżeli w ciągu 3 min nie pojawi się osad, lub roztwór nie zabarwi się na ciemnoczerwony kolor, próbkę ogrzewa się przez 5 min w temp. 50°C. Po ochłodzeniu obserwuje się zmiany roztworu. Jeżeli podczas wykonywania próby osad pojawił się na zimno, można podejrzewać obecność jednego z następujących związków: $RCOX$, $RCH{=}RCH_2X$, $ArCX_3$, $ArCHX_2$, $ArCH_2X$, $RCOCH_2X$, $RCHXCOOR$, $RCHXCONH_2$, $RCHXCN$, RCH_2Br, CBr_4. Do związków dających osad lub zabarwienie dopiero po ogrzaniu próbki należą: RCH_2Cl, R_2CHBr, R_3CBr, $CHBr_3$, $CHBr_2CHBr_2$. Natomiast z acetonowym roztworem jodku sodowego nie reagują: ArX, $RCHCHX$, $RCCl_3$, CCl_4 itp.

Niektóre związki, np. chloroform, chloral, kwas trichlorooctowy, 2,4-dinitrochlorobenzen, trichloroetylen czy trichloroetanol, w środowisku alkalicznym wykazują reakcję barwną z pirydyną.

Próba z pirydyną. 0,5 g lub 1 cm^3 badanej substancji rozpuszcza się w 4 cm^3 pirydyny, dodaje kilka kropli 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ogrzewa na łaźni wodnej. Pojawienie się czerwonego zabarwienia wskazuje na obecność jednego z wyżej wymienionych związków.

Do typowych pochodnych krystalicznych chlorowcopochodnych węglowodorów aromatycznych należą związki nitrowe i pikryniany, których metody otrzymywania opisano w punkcie o węglowodorach aromatycznych.

W przypadku chlorowcopochodnych alkanów i cykloalkanów jako pochodne krystaliczne otrzymuje się najczęściej pikryniany alkiloizotiomoczników.

Otrzymywanie pikrynianów alkiloizotiomoczników. 0,5 g halogenku alkilowego i 0,5 g tiomocznika w 5 cm^3 etanolu ogrzewa się do wrzenia, aż do rozpuszczenia osadu (w przypadku chlorku alkilowego dodaje się 1 g jodku sodowego). Do trzymanego roztworu

dodaje się 1 cm^3 nasyconego alkoholowego roztworu kwasu pikrynowego. Wytrącony osad odsącza się i krystalizuje, najczęściej z alkoholu.

Inną pochodną krystaliczną w przypadku halogenków alkilowych jest sulfid 2,4-dinitrofenyloalkilowy.

Otrzymywanie sulfidów 2,4-dinitrofenyloalkilowych. Mieszając, dodaje się do roztworu 0,5 g 2,4-dinitrotiofenolu w 5 cm^3 etanolu, 0,5 cm^3 30%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, a następnie 0,25 g halogenku alkilowego (w przypadku chlorku alkilowego należy dodać 0,3 g jodku potasowego, a następnie badany chlorek). Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temp. 65°C przez 30 min. Po ochłodzeniu mieszaninę wylewa się na lód. Wytrącony sulfid odsącza się i krystalizuje, najczęściej z etanolu lub acetonu.

Alkohole

Wszystkie próby identyfikacji alkoholi opierają się na reaktywności wiązania —C—O—H. Prostą metodą wykrywania alkoholi jest reakcja estryfikacji przy użyciu chlorku benzoilu lub chlorku acetylu.

Reakcja z chlorkiem benzoilu. W erlenmajerce z korkiem szlifowym umieszcza się 1 cm^3 badanej substancji, 2,5 cm^3 wody i 0,5 cm^3 chlorku benzoilu. Wstrząsając dodaje się porcjami 20%-owy roztwór wodny wodorotlenku sodowego aż do odczynu alkalicznego. Wstrząsanie kontynuuje się przez około 20 min. Pojawienie się dwu warstw lub osadu wskazuje na pozytywny przebieg reakcji. W przypadku niskocząsteczkowych alkoholi powstaje ester o przyjemnym owocowym zapachu.

Reakcja z chlorkiem acetylu. Do 1 cm^3 alkoholu dodaje się kroplami 1 cm^3 chlorku acetylu. Reakcja powinna przebiegać egzotermicznie, z jednoczesnym wydzielaniem chlorowodoru. Po kilku minutach mieszaninę wylewa się do probówki z 3 cm^3 wody. Pojawienie się dwóch warstw lub osadu, jak również charakterystyczny zapach, świadczy o utworzeniu estru.

Rzędowość alkoholi rozróżnia się za pomocą *próby Lucasa.* Polega ona na reakcji alkoholu z kwasem solnym w obecności chlorku cynkowego.

Reakcja z kwasem solnym i chlorkiem cynkowym. Do kilku kropli badanej substancji dodaje się 1 cm^3 odczynnika Lucasa (odczynnik otrzymuje się przez rozpuszczenie 2 g chlorku cynkowego w 1,2 cm^3 stężonego kwasu solnego). Roztwór wytrząsa się przez minutę, a następnie obserwuje się pojawienie emulsji lub drugiej warstwy.

Czas trwania reakcji, w wyniku której tworzy się chlorek alkilowy, wskazuje na rzędowość alkoholu. Alkohole trzeciorzędowe reagują najszybciej. Warstwa chlorku alkilowego tworzy się po 2–5 min. Alkohole drugorzędowe reagują wolniej (ok. 10 min), natomiast alkohole pierwszorzędowe w tych warunkach nie tworzą chlorku alkilowego. Reakcja ta daje pozytywne rezultaty dla alkoholi zawierających do sześciu atomów węgla w cząsteczce. Odstępstwa stanowią alkohol allilowy i benzylowy.

Alkohole trzeciorzędowe można wykryć w reakcji z bromem i disiarczkiem węgla. Reakcja ta polega na otrzymaniu w pierwszym etapie trzeciorzędowego bromku alkilowego. Oprócz tego produktem reakcji jest tlen, który utlenia disiarczek węgla do jonu siarczanowego. Dodanie soli barowej powoduje wytrącenie się siarczanu barowego.

Reakcja z bromem i disiarczkiem węgla. Równoobjętościową mieszaninę badanej substancji, osuszonego bromu i disiarczku węgla miesza się w temperaturze pokojowej przez kilka godzin. Następnie dodaje się wodę i 5%-owy roztwór wodny azotanu barowego. Wytrącony biały osad siarczanu barowego wskazuje na pozytywny przebieg reakcji.

Najczęściej stosowaną pochodną krystaliczną w przypadku alkoholi jest ester kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego, który dla większości alkoholi jest ciałem stałym, o ostrej temperaturze topnienia. Otrzymuje się go w reakcji chlorku 3,5-dinitrobenzoilu z alkoholem.

Otrzymywanie 3,5-dinitrobenzoesanów. 1 g kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego i 10 cm^3 chlorku tionylu ogrzewa się do wrzenia przez 30 min. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się i dodaje 1 g badanej substancji. Mieszaninę ogrzewa się przez kilka minut na wrzącej łaźni wodnej i dodaje 10 cm^3 wody destylowanej. Roztwór oziębia się w lodzie aż do wytrącenia osadu, który następnie odsącza się, przemywa 1%-owym roztworem wodnym węglanu sodowego i wodą. Krystalizuje się najczęściej z mieszaniny etanol–woda.

Alkohole pierwszo- i drugorzędowe najczęściej przeprowadza się w fenylo- lub α-naftylouretany.

Otrzymywanie fenylouretanów lub α-naftylouretanów. Do 1 g absolutnie bezwodnego alkoholu (lub fenolu) dodaje się 0,5 cm^3 izocyjanianu fenylu (lub α-naftylu). W przypadku użycia fenolu należy dodać 1–2 krople pirydyny. Jeżeli reakcja nie przebiega samorzutnie, mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej. Następnie roztwór chłodzi się, a wytrącony osad sączy. Osad rozpuszcza się w niskowrzących frakcjach benzyny i sączy na gorąco. Przesącz chłodzi się w lodzie, a wytrącony osad odsącza.

Fenole

Fenole jako związki o charakterze słabo kwaśnym rozpuszczają się w wodnych roztworach wodorotlenku sodowego lub potasowego. Jedynie fenole zawierające silnie elektroujemne podstawniki, wpływające na zwiększenie kwasowości, rozpuszczają się w wodnym roztworze wodorowęglanu sodowego.

Do najbardziej charakterystycznych barwnych reakcji na fenole należy próba z bezwodnym chlorkiem żelazowym. W zależności od stężenia roztworu, rodzaju fenolu, jak również użytego rozpuszczalnika, uzyskana barwa po zmieszaniu reagentów zmienia się od czerwonej poprzez niebieską do zielonej. Można przyrządzić różne roztwory, najczęściej jednak stosuje się 5%-owy wodny, 10%-owy metanolowy lub 1%-owy chloroformowy (z dodatkiem 8% pirydyny) roztwór bezwodnego chlorku żelazowego. Roztwory te sporządza się przez wymieszanie odpowiedniej ilości chlorku żelazowego z danym rozpuszczalnikiem a następnie przesączenie roztworu.

Próba z chlorkiem żelazowym. Niewielką ilość fenolu rozpuszcza się w 2 cm^3 rozpuszczalnika (takiego, jakiego użyto do rozpuszczenia chlorku żelazowego) i dodaje kilka kropli uprzednio sporządzonego odczynnika. Obserwuje się zmianę barwy roztworu. Należy nadmienić, że pozytywną próbę z tym odczynnkiem dają również hydroksykwasy, enole i inne związki.

Fenole odbarwiają również roztwór bromu w tetrachlorku węgla.

Próba z bromem. Do 1 cm^3 wodnego roztworu badanej substancji dodaje się kroplami roztwór bromu w tetrachlorku węgla. Odbarwienie roztworu, jak również pojawianie się osadu produktu bromowania wskazuje na obecność fenolu.

Produkty bromowania fenoli mają zastosowanie również jako pochodne krystaliczne.

Bromowanie fenoli. Sporządza się roztwór z 10 cm^3 15%-owego roztworu wodnego bromku potasowego i 1 g bromu. Tak przyrządzony odczynnik dodaje się do 0,1 g fenolu rozpuszczonego w niewielkiej ilości wody, etanolu lub acetonu. Energicznie wstrząsając dodaje się 5 cm^3 wody i obserwuje pojawianie się osadu, który odsącza się i przemywa wodnym roztworem tiosiarczanu sodowego lub wodosiarczynu sodowego. Osad krystalizuje się z wody, etanolu lub mieszaniny tych rozpuszczalników.

Podobnie jak w przypadku alkoholi, pochodne krystaliczne fenoli uzyskuje się przez zastosowanie chlorku kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego, izocyjanianu fenylu lub α-naftylu.

Etery

Ta klasa związków, a szczególnie etery alifatyczne, charakteryzuje się bardzo małą reaktywnością. Utrudnia to identyfikację i odróżnienie ich od węglowodorów. W związku z tym, najczęściej przeprowadza się próbę na obecność tlenu stosując heksatiocyjanożelazin żelazowy.

Próba z heksatiocyjanożelazinem żelazowym. Odczynnik przygotowuje się przez roztarcie w moździerzu kilku kryształów siarczanu żelazowo-amonowego i rodanku potasowego. Do tak sporządzonej mieszaniny dodaje się kilka kropli badanej substancji (w przypadku ciał stałych dodaje się nasycony roztwór w tetrachlorku węgla lub benzenie). Pojawienie się czerwonego zabarwienia wskazuje na obecność tlenu. Należy pamiętać, że oprócz eterów reakcję tę dają alkohole, estry i inne tego typu związki. Z odczynnikiem tym reagują również związki zawierające heteroatomy, takie jak azot lub siarka.

Obecność tlenu można również stwierdzić przeprowadzając próbę z roztworem jodu w disiarczku węgla.

Próba jodowa na obecność tlenu. Kryształek jodu rozpuszcza się w niewielkiej ilości disiarczku węgla, takiej, by roztwór był jasnoczerwony. Do przygotowanego roztworu dodaje się kilka kropli badanej substancji (w przypadku ciała stałego rozpuszcza się go w benzenie lub tetrachlorku węglą). Pojawienie się brązowej barwy roztworu wskazuje na obecność eteru. Próba ta daje pozytywny wynik, jeśli w cząsteczce badanego związku nie ma innych heteroatomów.

W przypadku symetrycznych eterów alifatycznych najczęściej wykonuje się pochodną krystaliczną stosując chlorek kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego.

Otrzymywanie 3,5-dinitrobenzoesanów alkilowych. Około 2 cm^3 eteru, 0,2 g bezwodnego chlorku cynkowego i 1 g chlorku kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego ogrzewa się do wrzenia przez 1 h. Po ochłodzeniu dodaje się 10 cm^3 10%-owego roztworu wodnego węglanu sodowego i ogrzewa w temp. 100°C przez 2 min. Po ochłodzeniu odsącza się utworzony osad 3,5-dinitrobenzoesanu alkilowego, przemywa niewielką ilością wodnego roztworu węglanu sodowego i krystalizuje z tetrachlorku węgla.

Etery alifatyczne pod wpływem kwasu jodowodorowego ulegają rozszczepieniu z utworzeniem odpowiednich jodków, które przeprowadza się w stałe pochodne krystaliczne. W przypadku eterów alifatyczno-aromatycznych w wyniku tej reakcji otrzymuje się fenol i jodek alkilowy.

Rozszczepienie eterów za pomocą kwasu jodowodorowego. 5 g eteru i 25 cm^3 55%-owego kwasu jodowodorowego ogrzewa się do wrzenia przez 3 h. Po ochłodzeniu dodaje się wodę, rozdziela warstwy; warstwę jodków przemywa 5%-owym roztworem wodnym węglanu sodowego, wodą, a następnie destyluje. Otrzymane jodki przeprowadza się w stałe pochodne krystaliczne, np. czwartorzędowe sole amoniowe, powstające w reakcji z trzeciorzędowymi aminami.

W przypadku eterów aromatycznych pochodne krystaliczne wykonuje się wykorzystując reaktywność pierścienia aromatycznego. Najczęściej stosowanymi pochodnymi są produkty bromowania, nitrowania lub pikryniany. Jako przykład podano otrzymywanie takiej pochodnej w wyniku reakcji bromowania.

Bromowanie eterów. Do 10 cm^3 kwasu octowego dodaje się około 1 g eteru i wkrapla 5 g bromu. Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 30 min, a następnie wylewa do 100 cm^3 wody. Pochodną bromową odsącza się i krystalizuje, najczęściej z mieszaniny etanol–woda.

Związki karbonylowe

W niniejszym punkcie podano reakcje charakterystyczne dla aldehydów, ketonów i chinonów. Jednakże istnieje szereg reakcji pozwalających nie tylko na identyfikację ugrupowania karbonylowego, ale również na rozróżnienie, w jakim otoczeniu grupa ta się znajduje. Niektóre metody pozwalają na identyfikację ugrupowania karbonylowego we wszystkich podanych wyżej klasach związków.

Aldehydy i ketony w reakcji z nitroprusydkiem sodowym tworzą barwne połączenia.

Próba z nitroprusydkiem sodowym. Do kilku cm^3 wodnego lub alkoholowego roztworu ketonu dodaje się 1 cm^3 1%-owego roztworu wodnego nitroprusydku sodowego i alkalizuje 5%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Dodanie 10–15 kropli kwasu octowego powoduje pojawienie się czerwonego lub czerwonofioletowego zabarwienia.

W przypadku aldehydu postępuje się następująco: 5 cm^3 wodnego lub alkoholowego roztworu aldehydu chłodzi się w lodzie i dodaje 1,5 cm^3 roztworu wodnego lub alkoholowego hydratu piperazyny i 0,5 cm^3 4%-owego roztworu wodnego nitroprusydku sodowego; pojawia się czerwony osad.

Ugrupowanie karbonyłowe w aldehydach i ketonach można wykryć przeprowadzając reakcję z chlorowodorkiem hydroksyloaminy.

Próba z chlorowodorkiem hydroksyloaminy. 1 g chlorowodorku hydroksyloaminy rozpuszcza się w 20 cm^3 etanolu, dodaje kilka kropli oranżu metylowego i wkraplając 5%-owy alkoholowy roztwór wodorotlenku sodowego doprowadza się pH do 3,5–4; roztwór ma pomarańczowe zabarwienie. W przypadku aldehydu lub ketonu o charakterze obojętnym (przed próbą należy sprawdzić odczyn) do kilku kropli tak przygotowanego odczynnika dodaje się kroplę badanej substancji. Zmiana barwy z pomarańczowej na czerwoną, po podgrzaniu próbki, wskazuje na obecność ugrupowania karbonylowego. Jeśli aldehyd lub keton wykazuje charakter kwasowy lub zasadowy, dodaje się najmniejszą ilość oranżu metylowego i wyrównuje się barwę do barwy odczynnika przez dodanie rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego lub kwasu solnego.

Aldehydy

Najczęściej do identyfikacji aldehydów stosowana jest reakcja tzw. lustra srebrowego (próba Tollensa).

Próba Tollensa. Do kilku cm^3 5%-owego roztworu wodnego azotanu srebrowego dodaje się kroplę 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Następnie dodaje się kroplami 2%-owy roztwór wodny wodorotlenku amonowego do chwili rozpuszczenia się osadu srebrowego. Do tak sporządzonego odczynnika umieszczonego w probówce dodaje się kilka kropli badanej substancji (w przypadku substancji stałej lub nierozpuszczalnej w wodzie, rozpuszcza się ją w najmniejszej ilości alkoholu). Pojawienie się czarnego osadu (tzw. lustra) wskazuje na obecność aldehydu.

Ugrupowanie karbonylowe w aldehydach można stwierdzić wykonując tzw. próbę Fehlinga.

Próba Fehlinga. Przygotowuje się roztwór 1 g pięciowodnego siarczanu miedziowego w 20 cm^3 wody. Do kilku cm^3 sporządzonego roztworu dodaje się kilka kropli badanej substancji. Ogrzanie próbki powoduje zmianę zielonej barwy roztworu i pojawienie się czerwonego osadu tlenku miedziawego.

Ogólną metodą wykrywania ugrupowania karbonylowego, w szczególności w aldehydach, jest reakcja z kwasem 1-amino-8-naftylo-3,6-disulfonowym (kwas *H*).

Próba z kwasem H (kwas 1-amino-8-naftylo-3,6-disulfonowy). Do kilku cm^3 roztworu 0,5%-owego kwasu *H* w 80%-owym kwasie siarkowym (roztwór sporządza się mieszając 100 cm^3 kwasu siarkowego o gęstości 1,84 z 33,3 cm^3 wody oraz 0,7 g kwasu *H*) dodaje się około 1 cm^3 wodnego roztworu badanego aldehydu. Wytrząśnięcie próbki powoduje pojawienie się pomarańczowego lub żółtego zabarwienia. Jeżeli barwa nie pojawia się natychmiast, próbkę należy przez kilka minut podgrzać na łaźni wodnej.

W wyniku reakcji aldehydów z fenolami w środowisku kwaśnym tworzą się barwne kompleksy.

Próba z rezorcyną. Do kilku kropli badanej substancji dodaje się 1%-owy alkoholowy roztwór rezorcyny. Dodanie kilku kropli stężonego kwasu siarkowego powoduje pojawienie się charakterystycznego zabarwienia.

Ketony

Metyloketony typu $RCOCH_3$ tworzą z *o*-nitrobenzaldehydem w środowisku alkalicznym barwnik — indygo.

Próba z aldehydem o-nitrobenzoesowym. 0,5 g *o*-nitrobenzaldehydu rozpuszcza się w 10 cm^3 etanolu. Do 2–3 cm^3 przygotowanego odczynnika dodaje się, mieszając i ogrzewając w temp. 50°C, około 50 mg badanego ketonu i 1 cm^3 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Pojawienie się żółtego, zielonego lub niebieskiego zabarwienia natychmiast po oziębieniu wskazuje na obecność ketonu typu $RCOCH_3$. Jeżeli barwa nie pojawia się, dodaje się kilka kropli 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ogrzewa. Po ochłodzeniu dodaje się chloroform, który powinien zabarwić się na niebiesko.

Metyloketony, jak również ketony zawierające ugrupowanie $—CH_2CO—$ dają z *m*-dinitrobenzenem barwne kompleksy.

Reakcja z m-dinitrobenzenem. Do kilku kropli badanej substancji (w przypadku substancji stałej, rozpuszczonej w alkoholu) dodaje się kilka kryształów *m*-dinitrobenzenu i kilka kropli 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku potasowego. Pojawienie się ciemnoczerwonego zabarwienia wskazuje na obecność ketonu.

Metyloketony, jak również związki zawierające w swojej strukturze ugrupowanie $RCOCH_2CO$— reagują z jodem w jodku potasowym dając pozytywną próbę jodoformową.

Próba jodoformowa. Kilka kropli badanej substancji rozpuszcza się w kilku cm^3 wody (substancje nierozpuszczalne w wodzie rozpuszcza się w dioksanie lub metanolu.). Wstrząsając dodaje się 1 cm^3 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, a następnie roztwór jodu w jodku potasowym (roztwór sporządza się przez rozpuszczenie 2 g jodku potasowego i 1 g jodu w 10 cm^3 wody destylowanej), aż do trwałego zabarwienia roztworu. Jeżeli po kilku minutach nie wydzieli się osad jodoformu, próbkę ogrzewa się do temperatury 60°C. W przypadku zaniku brunatnej barwy należy dodać odczynnika do uzyskania trwałego zabarwienia, które nie znika w ciągu kilku minut. Nadmiar jodu usuwa się przez dodanie kilku kropli 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, po czym próbkę rozcieńcza się wodą. Pojawienie się żółtego osadu jodoformu wskazuje na pozytywny przebieg próby.

Należy pamiętać, że pozytywną próbę jodoformową oprócz ketonów dają również niektóre alkohole pierwszorzędowe, np. alkohol etylowy, alkohol amylowy, prawie wszystkie alkohole drugorzędowe typu CH_3CHOHR, a także aldehyd octowy.

Chinony

Chinony ze względu na obecność w cząsteczce układu chromoforowego są zazwyczaj koloru żółtego lub brunatnego. Mają właściwości utleniające i z tego powodu nie dają często reakcji charakterystycznych dla ugrupowania karbonylowego.

Związki z aktywną grupą metylenową (cyjanooctan etylu, malonian dietylu, acetylooctan etylu) dają niebieskie zabarwienie z chinonami w obecności amoniakalnego roztworu etanolu. Reakcji tej nie obserwuje się w przypadku β-naftochinonu, antrachinonu, fenantrochinonu.

Próba z cyjanooctanem etylu. Niewielką ilość chinonu rozpuszcza się w 2 cm^3 etanolu i dodaje dwie krople cyjanooctanu etylu oraz 2–3 cm^3 roztworu amoniaku w etanolu. Pojawienie się niebieskiego osadu wskazuje na obecność chinonu.

Szereg chinonów tworzy czerwone lub czerwonofioletowe zabarwienie z N,N-dietyloaniliną.

Reakcja z N,N-dietyloaniliną. Do niewielkiej ilości badanego chinonu dodaje się kilka kropli N,N-dietyloaniliny. Pojawienie się czerwonego zabarwienia wskazuje na pozytywny przebieg próby. Próba ta nie jest jednak selektywna, ponieważ z N,N-dietyloaniliną reagują również nitrozwiązki.

Antrachinon i jego pochodne dają reakcję barwną z pyłem cynkowym w środowisku alkalicznym.

Redukcja antrachinonu pyłem cynkowym. Do niewielkiej ilości substancji dodaje się 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i parę mg pyłu cynkowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia. Pojawienie się czerwonego zabarwienia, które po kilku minutach znika, wskazuje na obecność pochodnych antrachinonu.

Związki zawierające ugrupowanie C=O ulegają łatwo kondensacji ze związkami typu NH_2—R, tworząc w wielu przypadkach trwałe pochodne krystaliczne. W przypadku gdy R = OH (hydroksyloamina) otrzymuje się oksymy, gdy R = NH_2 (hydrazyna) otrzymuje się hydrazony, gdy R = NH—CO—NH_2 (semikarbazyd) otrzymuje się semikarbazony. Z pochodnych hydrazyny najczęściej stosuje się 2,4-dinitrofenylohydrazynę.

Otrzymywanie 2,4-dinitrofenylohydrazonów. Do 0,5 g 2,4-dinitrofenylohydrazyny dodaje się 2,5 cm^3 stężonego kwasu siarkowego i, mieszając, 3,7 cm^3 wody oraz 12,5 cm^3 etanolu. 0,5 g badanej substancji rozpuszcza się w 20 cm^3 etanolu i dodaje uprzednio przygotowany odczynnik (odczynnik należy sporządzić bezpośrednio przed użyciem). Jeśli osad nie wytrąca się po 10 min, roztwór ogrzewa się i pozostawia do ostygnięcia. Utworzony osad 2,4-dinitrofenylohydrazonu odsącza się, przemywa alkoholem i krystalizuje z alkoholu, mieszaniny alkohol–woda lub mieszaniny alkohol–octan etylu.

Związki zawierające grupę karbonylową tworzą z semikarbazydem stałe pochodne. W zależności od tego, czy badana substancja rozpuszcza się, lub nie rozpuszcza się, w wodzie postępuje się następująco:

Otrzymywanie semikarbazonów. 1 cm^3 badanej substancji, 1 g chlorowodorku semikarbazydu i 1,5 g octanu sodowego rozpuszcza się w 1 cm^3 wody. Roztwór ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej, a następnie chłodzi w temperaturze pokojowej i na koniec w mieszaninie oziębiającej. Wytrącony osad odsącza się i krystalizuje, najczęściej z mieszaniny alkohol–woda.

W przypadku substancji nierozpuszczalnej w wodzie: 1 cm^3 badanego związku rozpuszcza się w 10 cm^3 etanolu i dodaje wody do lekkiego zmętnienia. Zmętnienie roztworu usuwa się przez dodanie kroplami etanolu. Następnie dodaje się 1 g chlorowodorku semikarbazydu i 1,5 g octanu sodowego. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej, a następnie chłodzi. Wytrącony osad odsącza się i krystalizuje.

Aldehydy dają również trwałe połączenia w wyniku kondensacji z 3,5-diketo-1,1-dimetylocykloheksanem (dimedon).

Kondensacja z dimedonem. 300 mg dimedonu dodaje się do roztworu 50 mg aldehydu w 3 cm^3 50%-owego metanolu. Następnie dodaje się kroplę piperydyny i całość ogrzewa do wrzenia przez 10 min. Jeśli osad nie pojawia się na gorąco, dodaje się kroplami wodę do zmętnienia roztworu. Po ochłodzeniu wytrąca się osad, który odsącza się i krystalizuje z mieszaniny metanol–woda.

Kwasy karboksylowe

Prostą a zarazem dosyć pewną metodą identyfikacji kwasów karboksylowych jest zbadanie kwasowości. Papierek lakmusowy zwilżony wodą destylowaną powinien w przypadku kwasu zabarwić się na czerwono, a czerwony papierek Kongo na szaroniebiesko.

Obecność kwasu można stwierdzić również w reakcji z wodorowęglanem sodowym.

Próba z wodorowęglanem sodowym. Sporządza się 5%-owy roztwór wodny wodorowęglanu sodowego i do kilku kropli tego roztworu dodaje się niewielką ilość badanej substancji. Wydzielanie się dwutlenku węgla, czego objawem jest pienienie się roztworu, wskazuje na obecność kwasu.

Estry niższych kwasów tłuszczowych i aromatycznych charakteryzują się przyjemnym, owocowym zapachem. Reakcja estryfikacji pozwala więc na identyfikację kwasów.

Próba z alkoholem (*estryfikacja*). 0,2 g kwasu, 3 cm^3 bezwodnego alkoholu etylowego i kilka kropli stężonego kwasu siarkowego ogrzewa się przez kilka minut. Mieszaninę chłodzi się i wylewa do roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego. Owocowy zapach próbki świadczy o utworzonym estrze.

Chlorki kwasowe reagują z hydroksyloaminą tworząc kwasy hydroksamowe, które w reakcji z chlorkiem żelazowym dają barwne kompleksy.

Próba z hydroksyloaminą. 50 mg kwasu karboksylowego i kilka kropli chlorku tionylu ogrzewa się, odparowując nieprzereagowany chlorek prawie do sucha. Otrzymany w ten sposób chlorek kwasowy dodaje się do 0,5 cm^3 8%-owego roztworu metanolowego chlorowodorku hydroksyloaminy, a następnie 2 krople roztworu kwasu solnego o stężeniu 2 mol/dm^3. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia. Po ochłodzeniu dodaje się po kropli 10%-owy roztwór wodny chlorku żelazowego. Pojawienie się czerwonego zabarwienia o różnej intensywności wskazuje na obecność chlorku kwasowego. Ten sam typ reakcji dają również bezwodniki kwasowe, estry i laktony, a zabarwienie powstałego kompleksu jest identyczne jak dla chlorków kwasowych.

Do najczęściej stosowanych pochodnych krystalicznych kwasów karboksylowych zalicza się produkty reakcji z amoniakiem i aminami.

Otrzymywanie amidów. Badany kwas karboksylowy przeprowadza się w chlorek kwasowy, ogrzewając 0,5 g próbki z 3 cm^3 chlorku tionylu przez 30 min. Reakcję przeprowadza się pod chłodnicą zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci. Oddestylowuje się nieprzereagowany chlorek tionylu, a następnie roztwór wlewa się do stężonego amoniaku. (**Uwaga!** Czynność tę należy wykonywać bardzo ostrożnie.) Wytrącony osad amidu odsącza się, przemywa wodą i krystalizuje z wody lub mieszaniny alkohol–woda.

W reakcji z aniliną kwasy karboksylowe tworzą anilidy. W pierwszym etapie otrzymuje się chlorek kwasowy metodą opisaną powyżej. Jeśli reakcja kwasu z chlorkiem tionylu nie zachodzi, próbę należy powtórzyć stosując pięciochlorek fosforu.

Otrzymywanie anilidów. 1 g kwasu i 1 g pięciochlorku fosforu umieszcza się w probówce i ogrzewa ostrożnie palnikiem przez kilka minut. (**Uwaga!** Próbę tę należy wykonywać bezwzględnie pod wyciągiem.) Roztwór chłodzi się, dodaje 1 g odpowiedniej aminy (np. aniliny, bromoaniliny itp.) w 25 cm^3 benzenu i całość ogrzewa się na łaźni wodnej przez 5 min. Oziębiony roztwór przemywa się kilkoma cm^3 wody, 5%-owym roztworem wodnym kwasu solnego, 5%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, kilkakrotnie małymi porcjami wody i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Benzen oddestylowuje się, a wydzielony anilid krystalizuje, najczęściej z wody lub alkoholu. Część anilidów krystalizuje w benzenie podczas trwania reakcji. W takim przypadku utworzone kryształy odsącza się, przemywa wodą, 5%-owym roztworem kwasu solnego i wodą, a następnie krystalizuje.

Szereg kwasów tworzy stałe estry z bromkami *p*-nitrobenzylowymi, *p*-bromofenacylowymi, *p*-fenylofenacylowymi itp.

Otrzymywanie estrów p-nitrobenzylowych. 1 g kwasu rozpuszczony w niewielkiej ilości wody zobojętnia się 10%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, a następnie zakwasza się delikatnie, do słabo kwaśnej reakcji na lakmus, 5%-owym roztworem wodnym kwasu solnego. Z kolei dodaje się 1 g bromku *p*-nitrobenzylowego i około 10 cm^3 etanolu. Mieszaninę ogrzewa się przez 1 h. Jeśli w czasie ogrzewania wydziela się

osad, należy dodać najmniejszą ilość alkoholu potrzebną do zaniku zmętnienia. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsącza się i krystalizuje, najczęściej z alkoholu. (W przypadku kwasów dikarboksylowych mieszaninę ogrzewa się przez 2 h.)

Estry

Większość estrów niższych kwasów alifatycznych charakteryzuje się przyjemnym zapachem, co stanowi ich cechę rozpoznawczą.

Estry tworzą z hydroksyloaminą kwasy hydroksamowe, które w reakcji z chlorkiem żelazowym dają barwne kompleksy.

Próba z hydroksyloaminą i chlorkiem żelazowym. Do 0,1 g estru dodaje się 0,5 cm^3 nasyconego metanolowego roztworu chlorowodorku hydroksyloaminy i kilka cm^3 alkoholowego roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 2 mol/dm^3 do odczynu alkalicznego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia. Po ochłodzeniu roztwór zakwasza się kwasem solnym o takim samym stężeniu i dodaje po kropli 1%-owy roztwór wodny chlorku żelazowego. Powstanie czerwonego lub ciemnobrunatnego zabarwienia wskazuje na pozytywny przebieg wykonanej próby.

Estry w wyniku hydrolizy w środowisku alkalicznym tworzą kwas i alkohol. Identyfikacja utworzonych związków oraz przeprowadzenie ich w odpowiednie pochodne krystaliczne pozwala na dokładne określenie budowy badanego estru. Szybkość hydrolizy uzależniona jest od wielkości cząsteczki.

Hydroliza estru. 5 g estru ogrzewa się z 50 cm^3 25%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego aż do zaniku warstw lub zapachu estru (0,5–2 h w zależności od temperatury wrzenia estru). Następnie oddestylowuje się z kolby reakcyjnej około 10 cm^3 destylatu. Destylat wysala się stałym węglanem potasowym i pozostawia na 15 min. Roztwór znad węglanu potasowego dekantuje się i rozdziela. (Roztwór po wysoleniu powinien składać się z dwóch warstw.) Warstwę dolną zawierającą wodny roztwór węglanu potasowego odrzuca się, a górną stanowiącą alkohol suszy się i zatrzymuje do dalszych prób identyfikacyjnych. Pozostałość w kolbie destylacyjnej zakwasza się roztworem kwasu siarkowego o stężeniu 3 mol/dm^3 lub fosforowego (2 mol/dm^3) do odczynu słabo kwaśnego. Wytrącony osad kwasu odsącza się i przeprowadza próby identyfikacji. W przypadku braku osadu, roztwór zobojętnia się wobec fenoloftaleiny rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i odparowuje na łaźni wodnej. Otrzymaną w ten sposób sól sodową kwasu karboksylowego przeprowadza się w ester, np. *p*-nitrobenzylowy.

Estry łatwo reagują z amoniakiem tworząc odpowiednie amidy.

Otrzymywanie amidów. 1 g estru wytrząsa się w zamkniętym naczyniu z 20 cm^3 stężonego amoniaku aż do wytrącenia się osadu amidu. Osad odsącza się, przemywa wodą i krystalizuje, najczęściej z wody lub mieszaniny alkohol–woda.

W reakcji z kwasem 3,5-dinitrobenzoesowym estry tworzą benzoesany alkilowe.

Otrzymywanie 3,5-dinitrobenzoesanów alkilowych. Do 2 g estru i 2 g kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego dodaje się 3 krople stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę w przypadku estrów wrzących poniżej temp. 150°C ogrzewa się do słabego wrzenia przez 30 min (w przypadku estrów wrzących powyżej temp. 150°C mieszaninę ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze wrzenia estru). Jeśli użyty kwas nie rozpuszcza się zaraz, ogrzewanie należy przedłużyć do 1 h. Po oziębieniu dodaje się 30 cm^3 bezwodnego eteru. Ekstrakt ete-

rowy przemywa się 5%-owym roztworem wodnym węglanu sodowego aż do całkowitego zobojętnienia, a następnie wodą. Eter oddestylowuje się, a pozostałość rozpuszcza w 5 cm^3 wrzącego etanolu i dodaje na gorąco wodę do pojawienia się zmętnienia. Mieszaninę chłodzi się, a wytrącony osad odsącza i krystalizuje.

Chlorki kwasowe i bezwodniki kwasowe

Chlorki i bezwodniki kwasowe reagują bardzo łatwo z alkoholami, fenolami i aminami tworząc odpowiednie estry i amidy. Reakcja chlorków kwasowych z alkoholami została opisana w punkcie dotyczącym identyfikacji alkoholi. W przypadku bezwodników, drugim reagentem w reakcji tworzenia estrów jest najczęściej *n*-butanol.

Reakcja bezwodników kwasowych z n-butanolem. Do równoobjętościowej mieszaniny *n*-butanolu i badanej substancji dodaje się kroplę kwasu siarkowego. Po zakończeniu reakcji roztwór chłodzi się i wylewa do rozcieńczonego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Wytrącony olej, jak również charakterystyczny zapach estru świadczą o pozytywnym przebiegu próby.

Jak już wspomniano chlorki kwasowe, bezwodniki, a także estry w reakcji z hydroksyloaminą tworzą kwasy hydroksamowe, które z chlorkiem żelazowym dają barwne kompleksy. Procedurę tej reakcji opisano w punkcie dotyczącym estrów.

Chlorki kwasowe bardzo szybko reagują z aniliną tworząc trudno rozpuszczalne anilidy.

Otrzymywanie anilidów z chlorków kwasowych. Kilka kropli badanej substancji dodaje się do niewielkiej ilości aniliny. Reakcja przebiega natychmiast, z wydzieleniem ciepła. Otrzymany produkt wylewa się do wody, a trudno rozpuszczalny osad odsącza się i krystalizuje.

Bezwodniki kwasowe reagują z aniliną trudniej i wymagane jest ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej.

Otrzymywanie anilidów z bezwodników kwasowych. 1 cm^3 aniliny (lub jej pochodnej) i 1 cm^3 bezwodnika ogrzewa się do wrzenia na łaźni wodnej. Jeżeli osad nie pojawia się od razu, dodaje się do oziębionej mieszaniny kilka cm^3 wody i pociera ścianki naczynia. Wytrącony osad odsącza się i krystalizuje, najczęściej z alkoholu. W przypadku bezwodników kwasów dikarboksylowych reakcję przeprowadza się analogicznie, dodając do mieszaniny reakcyjnej około 20 cm^3 benzenu.

Pochodne krystaliczne chlorków kwasowych (przede wszystkim alifatycznych) można otrzymać hydrolizując je rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego. Odparowanie wody na łaźni wodnej pozwala na otrzymanie suchej soli kwasu organicznego, która może służyć do identyfikacji kwasu znanymi metodami. W przypadku tworzenia estru jako pochodnej krystalicznej należy tak dobrać alkohol lub fenol, aby otrzymany ester był produktem krystalicznym.

Amidy

Amidy ulegają hydrolizie wydzielając amoniak lub aminę z jednoczesnym utworzeniem soli kwasu organicznego. Jeżeli amid jest niepodstawiony, wykonuje się następującą próbę:

Hydroliza zasadowa. Do 0,5 g badanej substancji dodaje się 5 cm^3 20%-owego

roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i mieszaninę ogrzewa się do wrzenia. Jednocześnie bada się przy użyciu papierka wskaźnikowego odczyn wydzielających się par. Mieszaninę odparowuje się na łaźni wodnej do sucha, a pozostałość bada na obecność kwasu organicznego.

W przypadku amidu podstawionego, 1 g badanej substancji ogrzewa się do wrzenia przez 3 h z 10 cm^3 20%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. W zależności od charakteru utworzonej aminy można postępować następująco:

1. W przypadku aminy lotnej, oddestylowuje się ją ze środowiska reakcji do odbieralnika z rozcieńczonym kwasem solnym.

2. W przypadku aminy nielotnej, do oziębionej mieszaniny reakcyjnej dodaje się chlorek benzenosulfonylowy. Utworzony osad oddziela się od roztworu, w którym znajduje się kwas organiczny.

3. Jeżeli w trakcie ogrzewania pojawiają się dwie warstwy, co wskazuje na aminę nierozpuszczalną w wodzie, mieszaninę reakcyjną chłodzi się i ekstrahuje eterem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika przeprowadza się próby charakterystyczne dla amin.

Hydrolizę amidów można przeprowadzić również w roztworach wodnych kwasu siarkowego.

Hydroliza kwasowa. 2 g substancji ogrzewa się przez 2 h z 35 cm^3 10%-owego kwasu siarkowego. Następnie z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się około 10 cm^3 cieczy. Destylat może zawierać, lotny z parą wodną, kwas organiczny. Pozostałość chłodzi się, alkalizuje 20%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem utworzoną w wyniku hydrolizy aminę. Jeżeli amid jest nierozpuszczalny w 10%-owym roztworze wodnym kwasu siarkowego, hydrolizę przeprowadza się w 70%-owym roztworze wodnym kwasu siarkowego, ogrzewając 2 g substancji z 25 cm^3 tego roztworu. Po 30 min roztwór chłodzi się, wytrącony osad kwasu odsącza, a przesącz alkalizuje 20%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Po oddestylowaniu eteru wykonuje się reakcje grupowe na aminy. Jeżeli z oziębionego roztworu nie wydziela się osad, należy kwas rozpuszczalny w wodzie wyekstrahować eterem, a następnie po zalkalizowaniu postępować jak opisano powyżej.

Amidy, podobnie jak chlorki czy bezwodniki kwasowe, reagują z hydroksyloaminą tworząc odpowiednie kwasy hydroksamowe, których obecność wykrywa się chlorkiem żelazowym (patrz w punkcie dotyczącym estrów). Ponieważ amidy reagują wolniej, zaleca się stosowanie wyżej wrzących rozpuszczalników.

W reakcji z „chlorkiem fluoresceiny" i bezwodnym chlorkiem cynkowym amidy tworzą barwniki rodaminowe (patrz w punkcie dotyczącym amin).

Ponieważ większość amidów jest związkami stałymi, porównanie temperatur topnienia z danymi w literaturze oraz pozytywny wynik reakcji grupowych całkowicie wystarcza do ich identyfikacji.

Amidy niepodstawione dają produkty kondensacji z 9-hydroksyksantenem, które można stosować jako pochodne krystaliczne.

Kondensacja z 9-hydroksyksantenem. 0,1 g 9-hydroksyksantenu rozpuszcza się w 1,4 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Jeżeli osad całkowicie się nie rozpuści, należy roztwór po kilku minutach odsączyć lub zdekantować. Następnie dodaje się 0,1 g amidu i ogrzewa do temp. 120°C przez 30 min. Po oziębieniu wydzielony osad ksantyloamidu odsącza się i krystalizuje.

Aminokwasy

Aminokwasy ze względu na obecność dwóch grup funkcyjnych w cząsteczce, jednej o charakterze kwasowym i drugiej o charakterze zasadowym, są na ogół związkami obojętnymi. Rozpuszczalność ich rośnie wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika.

Aminokwasy dają reakcję barwną z siarczanem miedziowym.

Próba z solami miedziowymi. Do wodnego roztworu aminokwasu dodaje się kroplami rozcieńczony wodny roztwór siarczanu miedziowego. W przypadku próby pozytywnej pojawia się ciemnoniebieskie zabarwienie wskutek utworzenia związku kompleksowego.

W reakcji z chloroformem w środowisku zasadowym aminokwasy tworzą pochodne izonitryli.

Próba izonitrylowa. Niewielką ilość aminokwasu rozpuszcza się w kilku kroplach chloroformu i dodaje 2 cm^3 stężonego roztworu wodnego wodorotlenku potasowego. Mieszaninę ogrzewa się (koniecznie pod wyciągiem!). W wyniku reakcji otrzymuje się izonitryl o bardzo przykrym zapachu. Próba ta jest charakterystyczna dla aminokwasów niepodstawionych, w których grupa aminowa jest pierwszorzędowa.

α-Aminokwasy z wolną grupą aminową tworzą z 2,2'-dihydroksy-1,3-indanodionem barwne kompleksy. Reakcja ta nie jest jednak specyficzna, niebieskie bądź fioletowe zabarwienie dają również inne związki zawierające grupę aminową lub amoniak.

Próba z 2,2'-dihydroksy-1,3-indanodionem. Do 0,05 g aminokwasu rozpuszczonego w 2 cm^3 wody dodaje się 2 krople 1%-owego wodnego roztworu 2,2'-dihydroksy-1,3-indanodionu. Czerwone lub fioletowe zabarwienie pojawia się natychmiast lub po podgrzaniu próbki do wrzenia.

Pochodne krystaliczne aminokwasów wykonuje się wykorzystując przede wszystkim reaktywność grupy aminowej.

W reakcji z chlorkiem benzoilu tworzą się stale produkty benzoilowania.

Otrzymywanie benzoiloaminokwasów. 0,5 g aminokwasu rozpuszcza się w 10 cm^3 5%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i wstrząsając dodaje się 1 cm^3 chlorku benzoilu. Jeżeli reakcja jest silnie egzotermiczna, mieszaninę należy chłodzić i silnie wstrząsać aż do zaniku zapachu chlorku benzoilu. Wytrącony osad odsącza się i krystalizuje, najczęściej z alkoholu lub mieszaniny alkohol–woda.

Zamiast chlorku benzoilu można stosować chlorek *p*-toluenosulfonylu.

Otrzymywanie p-toluenosulfonamidów. Około 0,5 g aminokwasu rozpuszcza się w 10 cm^3 5%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i dodaje roztwór sporządzony z 1 g chlorku *p*-toluenosulfonylu i 10 cm^3 eteru. Mieszaninę miesza się przez 3 h, a następnie warstwę eterową oddziela. Pozostały roztwór wodny zakwasza się 10%-owym roztworem wodnym kwasu solnego i chłodzi. Wydzielony osad odsącza się i krystalizuje z mieszaniny etanol–woda.

Aminy

Aminy, z wyjątkiem trzeciorzędowych amin aromatycznych, bardzo dobrze rozpuszczają się w kwasach tworząc sole amoniowe. Większość amin rozpuszcza się również w rozpuszczalnikach organicznych. Niższe aminy alifatyczne rozpuszczają się w wodzie, w przeciwieństwie do wyższych amin alifatycznych i amin aromatycznych. Aminy alifatyczne barwią niebieski papierek Kongo (zwilżony uprzednio kwasem solnym) na czerwono, co

wskazuje na zasadowy charakter związku. Próba z lakmusem potwierdza słabo zasadowy charakter amin alifatycznych i prawie obojętny charakter amin aromatycznych.

Rzędowość amin można określić *metodą Hinsberga*. Metoda ta polega na otrzymaniu sulfonylowych pochodnych amin i badaniu ich rozpuszczalności w alkaliach. Aminy pierwszorzędowe tworzą z chlorkiem benzenosulfonylowym (lub *p*-toluenosulfonylowym) sulfonamidy rozpuszczalne w alkaliach, aminy drugorzędowe — sulfonylowe pochodne nierozpuszczalne w alkaliach, a aminy trzeciorzędowe nie reagują wcale.

Rozróżnianie rzędowości amin metodą Hinsberga (*reakcja z chlorkiem benzeno-lub p-toluenosulfonylowym*). Do 0,3 g aminy dodaje się 5 cm^3 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i 0,6 g chlorku benzenosulfonylowego lub *p*-toluenosulfonylowego. Naczynie zamyka się i wstrząsa. W przypadku reakcji egzotermicznej stosuje się chłodzenie. Jeśli po dłuższym wstrząsaniu zapach chlorku nie zanika, mieszaninę należy podgrzać. Po zakończeniu reakcji produkt poddaje się analizie. Jeśli osad jest nierozpuszczalny w kwasie solnym, mamy do czynienia z aminą trzeciorzędową. Jeśli osad nie rozpuszcza się zarówno w wodzie jak i w rozcieńczonym kwasie solnym, to badany związek jest aminą drugorzędową. Powstanie osadu dopiero po zakwaszeniu wskazuje na obecność aminy pierwszorzędowej.

Rzędowość i rodzaj aminy określa się również przeprowadzając reakcję z kwasem azotawym.

Reakcja z kwasem azotawym (*wykrywanie amin pierwszorzędowych alifatycznych*). 1 g aminy rozpuszcza się w 25 cm^3 5%-owego roztworu wodnego kwasu solnego, chłodzi się w lodzie i dodaje kroplami 10 cm^3 ochłodzonego 10%-owego roztworu wodnego azotynu sodowego aż do uzyskania pozytywnej próby z papierkiem jodoskrobiowym. Z roztworu pobiera się około 2 cm^3 cieczy i ostrożnie podgrzewa. Wydzielanie się pęcherzyków azotu wskazuje na alifatyczną aminę pierwszorzędową.

Aromatyczne aminy pierwszorzędowe w reakcji z kwasem azotawym a następnie z 2-naftolem tworzą barwniki.

Wykrywanie amin pierwszorzędowych aromatycznych. Kilka cm^3 soli diazoniowej dodaje się do oziębionego roztworu 0,1 g 2-naftolu i 2 cm^3 10%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. W przypadku pierwszorzędowej aminy aromatycznej pojawia się pomarańczowoczerwony osad.

Drugorzędowe aminy alifatyczne i aromatyczne w wyniku reakcji z kwasem azotawym tworzą żółte osady nitrozoamin, które identyfikuje się w *reakcji Liebermanna*. Trzeciorzędowe aminy alifatyczne nie reagują z kwasem azotawym. Po podgrzaniu roztworu wydzielają się zazwyczaj brunatne tlenki azotu. Trzeciorzędowe aminy alifatyczno-aromatyczne tworzą z kwasem azotawym pomarańczowożółte osady chlorowodorków *p*-nitrozowych. Wydzielenie osadu, a następnie rozpuszczenie go w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego powoduje zielone zabarwienie roztworu, w wyniku powstania wolnej *p*-nitrozoaminy.

Pierwszo- i drugorzędowe aminy alifatyczne i aromatyczne stapiane z „chlorkiem fluoresceiny" i bezwodnym chlorkiem cynkowym tworzą barwniki rodaminowe wykazujące fluorescencję.

Reakcja z „chlorkiem fluoresceiny" (*rozróżnianie rzędowości amin*). Kilka kropli aminy w stężonym kwasie solnym odparowuje się do sucha, dodaje się 20 mg „chlorku fluoresceiny" i 40 mg bezwodnego chlorku cynkowego. Mieszaninę ogrzewa się do stopienia

chlorku cynkowego. Następnie chłodzi się i rozpuszcza w 2 cm^3 10%-owego roztworu etanolowego kwasu solnego. Alifatyczne aminy pierwszorzędowe zabarwiają roztwór na jasnoczerwono, który w świetle lampy rtęciowej wykazuje żółtozieloną fluorescencję. Alifatyczne aminy drugorzędowe zabarwiają roztwór na czerwono a fluoryzują na żółtoczerwono, natomiast aminy aromatyczne pierwszo- i drugorzędowe dają roztwór czerwonofioletowy.

Pierwszorzędowe aminy alifatyczne i aromatyczne dają z bindonem (bezwodnik-*bis*-indanodionu) barwne połączenia.

Reakcja z bindonem (*rozróżnianie amin alifatycznych i aromatycznych*). Badaną aminę rozpuszcza się w alkoholu, eterze, eterze naftowym lub benzenie i dodaje niewielką ilość bindonu. Roztwór miesza się i delikatnie ogrzewa. Po kilku minutach pojawia się fioletowe (amina alifatyczna) lub niebieskie (amina aromatyczna) zabarwienie.

Selektywną próbą dla pierwszorzędowych amin alifatycznych i aromatycznych jest reakcja izonitrylowa (patrz w punkcie o aminokwasach).

Aminy drugorzędowe tworzą z disiarczkiem węgla i solami niklawymi w środowisku amoniaku trudno rozpuszczalne sole.

Wykrywanie amin drugorzędowych. 1–2 krople aminy rozpuszcza się w 5 cm^3 wody (jeśli rozpuszczenie nie jest całkowite, dodaje się 1–2 krople stężonego kwasu solnego). Oddzielnie przygotowuje się 1 cm^3 0,5%-owego roztworu wodnego krystalicznego chlorku niklawego nasyconego disiarczkiem węgla, do którego dodaje się około 1 cm^3 stężonego amoniaku i 1 cm^3 roztworu aminy. W przypadku aminy drugorzędowej powstaje natychmiast osad.

Drugorzędowe aminy alifatyczne i acykliczne tworzą z nitroprusydkiem sodowym w obecności aldehydu octowego barwne połączenia. Jeśli zamiast aldehydu octowego zastosuje się aceton, pozytywną próbę dają również pierwszorzędowe aminy alifatyczne i acykliczne.

Wykrywanie drugorzędowych amin alifatycznych. Przygotowuje się 1%-owy roztwór wodny nitroprusydku sodowego z 10%-owym objętościowo dodatkiem aldehydu octowego. Kroplę badanej substancji miesza się z kroplą odczynnika i dodaje kroplę 2%-owego roztworu wodnego węglanu sodowego. Jeśli odczyn mieszaniny jest zasadowy a badaną substancją amina drugorzędowa, pojawia się niebieskie lub fioletowe zabarwienie roztworu.

Aminy pierwszo- i drugorzędowe bardzo łatwo ulegają acetylowaniu lub benzoilowaniu.

Acetylowanie amin. Mieszaninę 1 g aminy i 5 cm^3 świeżo destylowanego bezwodnika octowego ogrzewa się do wrzenia przez 30 min. Po oziębieniu mieszaninę wylewa się do 20 cm^3 wody, zobojętnia ostrożnie stałym węglanem sodowym, po czym odsącza wydzielony osad i krystalizuje z mieszaniny alkohol–woda.

W celu otrzymania pochodnych krystalicznych amin pierwszo- i drugorzędowych wykorzystuje się reakcję z izotiocyjanianem fenylu.

Otrzymywanie fenylotiomoczników. 1 g aminy rozpuszcza się w niewielkiej ilości alkoholu i dodaje 1 g izotiocyjanianu fenylu. Jeśli nie wydziela się osad, mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu kilku minut. Po ochłodzeniu wytrącony osad odsącza się i krystalizuje z etanolu lub mieszaniny alkohol–woda. W niektórych przypadkach reakcję można wykonywać bez użycia rozpuszczalnika.

Do wykrywania alkaloidów, amin trzeciorzędowych i soli sulfoniowych służy odczynnik Dragendorffa.

Wykrywanie amin trzeciorzędowych (odczynnik Dragendorffa). Odczynnik ten otrzymuje się przez rozpuszczenie 850 mg zasadowego azotanu bizmutowego w 10 cm^3 kwasu octowego i 40 cm^3 wody. Oddzielnie przygotowuje się roztwór 8 g jodku potasowego w 20 cm^3 wody. Oba roztwory łączy się i po wymieszaniu pobiera 10 cm^3, które rozcieńcza się 20 cm^3 kwasu octowego i 100 cm^3 wody. Kroplę badanej substancji nanosi się na bibułę i dodaje kroplę odczynnika. Pojawia się pomarańczowe lub czerwone zabarwienie.

Obecność trzeciorzędowych amin można stwierdzić metodą Ohkumy.

Wykrywanie amin trzeciorzędowych metodą Ohkumy. Przygotowuje się 2%-owy roztwór kwasu cytrynowego w bezwodniku octowym. Do kilku kropli odczynnika dodaje się 2 krople badanej aminy lub jej roztworu w alkoholu i mieszaninę ogrzewa do temp. 100°C. W przypadku aminy trzeciorzędowej pojawia się czerwone zabarwienie.

W reakcji z jodkiem metylu aminy trzeciorzędowe tworzą krystaliczne jodki metyloamoniowe.

Otrzymywanie jodków metyloamoniowych. 1 g aminy trzeciorzędowej i 1 g jodku metylu ogrzewa się w ciągu kilku minut. Mieszaninę oziębia się w lodzie. Do wytrąconych kryształów dodaje się kilka cm^3 eteru w celu odmycia aminy i osad odsącza. Krystalizuje się z bezwodnego metanolu lub etanolu.

Aminy pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe tworzą z kwasem pikrynowym krystaliczne sole.

Otrzymywanie pikrynianów. 0,5 g aminy rozpuszcza się w około 10 cm^3 etanolu lub metanolu, tak aby uzyskać roztwór nasycony. Następnie dodaje się 5 cm^3 nasyconego alkoholowego roztworu kwasu pikrynowego i ogrzewa do wrzenia. Po ochłodzeniu odsącza się wydzielony osad i krystalizuje z etanolu.

Związki nitrowe

Nitrozwiązki są nierozpuszczalne w wodzie, natomiast rozpuszczają się w eterze. Większość z nich ma żółtą barwę.

Związki nitrowe pierwszo- i drugorzędowe można odróżnić od trzeciorzędowych (a więc i aromatycznych) badając rozpuszczalność w stężonym roztworze wodorotlenku sodowego.

Rozróżnianie rzędowości związków nitrowych (reakcja z wodorotlenkiem sodowym). Do 0,5 g badanego związku dodaje się 1 cm^3 50%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i wytrząsa przez kilka minut. Rozpuszczeniu ulegają nitrozwiązki pierwszo- i drugorzędowe.

Związki nitrowe pierwszorzędowe można odróżnić od drugorzędowych wykorzystując reakcję z azotynem sodowym.

Rozróżnianie pierwszo- i drugorzędowych związków nitrowych (próba z azotynem sodowym). Do roztworu sporządzonego z 0,5 g badanej substancji i 1 cm^3 50%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego dodaje się 1 cm^3 nasyconego roztworu wodnego azotynu sodowego. Nitrozwiązki pierwszorzędowe barwią się na czerwono, natomiast drugorzędowe na niebiesko, ale dopiero po zakwaszeniu próbki.

Obecność nitrozwiązków sprawdza się w teście hydroksamowym, polegającym na redukcji cynkiem wobec chlorku amonowego. Produktem reakcji jest pochodna hydroksyloaminy, którą identyfikuje się w reakcji z chlorkiem żelazowym. Pozytywny wynik tej reakcji dają również związki nitrozowe, azoksy i azowe.

Próba hydroksamowa (*redukcja cynkiem wobec chlorku amonowego*). Do roztworu nitrozwiązku w 50%-owym etanolu (1 cm^3) dodaje się 50 mg chlorku amonowego, 50 mg pyłu cynkowego i ogrzewa do wrzenia przez 1 min. Roztwór sączy się i dodaje kroplę 10%-owego roztworu chlorku żelazowego. Pojawia się czerwone zabarwienie roztworu.

Jeżeli nitrozwiązek redukuje się cynkiem wobec kwasu octowego, to produktem reakcji jest amina.

Redukcja cynkiem wobec kwasu octowego. 1 g nitrozwiązku w 10 cm^3 50%-owego kwasu octowego i 1,2 g pyłu cynkowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 h. Wytworzony osad oddziela się, a przesącz alkalizuje 25%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. Aminę wyodrębnia się ekstrahując roztwór wodny eterem lub przeprowadzając destylację z parą wodną.

Redukcję nitrozwiązku do aminy przeprowadza się również przy użyciu cyny lub żelaza w kwasie solnym.

Redukcja cyną wobec kwasu solnego. 1 g nitrozwiązku i 2,5 g cyny umieszcza się w kolbie o poj. 100 cm^3. Energicznie wstrząsając dodaje się porcjami 20 cm^3 rozcieńczonego (1 : 1) kwasu solnego. Reakcja jest egzotermiczna; dozowanie kwasu powinno być ostrożne. Gdy reakcja samorzutna ustanie, ogrzewa się mieszaninę pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej przez 30 min. W tym czasie powinny zniknąć oleiste krople. Po ochłodzeniu mieszaninę alkalizuje się 15 cm^3 20%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego aż do całkowitego rozpuszczenia wodorotlenku cynowego. Wolną aminę wyodrębnia się przez ekstrakcję eterem lub benzenem.

Analogicznie przeprowadza się redukcję związków nitrowych przy użyciu opiłków żelaza, biorąc na 1 g nitrozwiązku, 2 g opiłków i 20 cm^3 rozcieńczonego kwasu solnego.

Jako pochodne krystaliczne stosuje się produkty nitrowania (patrz węglowodory) lub bromowania (patrz fenole).

Nitryle

Nitryle są związkami o charakterystycznym zapachu. Nie rozpuszczają się w wodzie, natomiast są dobrze rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych.

Nitryle hydrolizowane w środowisku alkalicznym lub kwasowym tworzą odpowiedni kwas, będący podstawą identyfikacji.

Hydroliza zasadowa nitryli. 1 g substancji ogrzewa się do wrzenia z 6 cm^3 20%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego (aż do zaniku zapachu amoniaku, ok. 3–4 h). Produktem hydrolizy jest sól sodowa kwasu organicznego, którą zakwasza się 50%-owym roztworem wodnym kwasu siarkowego, a następnie odparowuje do sucha. Wolny kwas identyfikuje się znanymi metodami.

Hydroliza kwasowa nitryli. Hydrolizę kwasową przeprowadza się ogrzewając przez 3 h 1 g nitrylu z 15 g 50%-owego roztworu wodnego kwasu siarkowego. Jeżeli po ochłodzeniu utworzony kwas nie krystalizuje, ekstrahuje się go benzenem lub roztwór odparowuje do sucha.

Nitryle reagują także z „chlorkiem fluoresceiny" (patrz aminy), a z kwasem tioglikolowym tworzą krystaliczne pochodne.

Próba z kwasem tioglikolowym. 0,5 g nitrylu i 1 g kwasu tioglikolowego rozpuszcza się w 7 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego i w zamkniętym naczyniu umieszcza się w mieszaninie oziębiającej. Po ochłodzeniu nasyca się suchym chlorowodorem. Nasycony roztwór pozostawia się w mieszaninie oziębiającej do chwili wydzielenia się kryształów, które odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Reakcja ta nie przebiega z nitrylami otoczonymi przestrzennie dużymi grupami.

Tiole i disulfidy

Tiole charakteryzują się odrażającym zapachem. Niższe tiole są przeważnie cieczami nierozpuszczalnymi w wodzie a rozpuszczalnymi w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego.

Charakterystyczną próbą na obecność grupy —SH jest reakcja z izatyną.

Reakcja z izatyną. Do kilku kropli alkoholowego roztworu badanego związku dodaje się 1 cm^3 1%-owego roztworu izatyny w stężonym kwasie siarkowym. Pojawia się zielone zabarwienie roztworu.

Tiole reagują z solami ołowiu i rtęci tworząc nierozpuszczalne tiolany.

Reakcja z octanem ołowiawym. Do około 5 cm^3 nasyconego roztworu etanolowego octanu ołowiawego dodaje się 1–2 krople tiolu. Po kilku minutach wytrąca się żółty osad tiolanu ołowiawego. Analogicznie przeprowadza się próbę ze związkami rtęci, stosując wodny roztwór chlorku rtęciowego (sublimat).

Tiole tworzą z 2,4-dinitrochlorobenzenem krystaliczne sulfidy.

Otrzymywanie sulfidów. 0,1 g tiolu rozpuszcza się w około 10 cm^3 metanolu i dodaje 2 cm^3 25%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego aż do uzyskania odczynu zasadowego. Po dodaniu 1,5 g 2,4-dinitrochlorobenzenu w 6 cm^3 metanolu mieszanina samorzutnie rozgrzewa się. Roztwór ogrzewa się jeszcze przez 20 min. Po oziębieniu wydzielone kryształy odsącza się i krystalizuje z alkoholu.

Obecność disulfidów stwierdza się redukując je do odpowiednich tioli.

Redukcja disulfidów cynkiem wobec chlorowodorku hydroksyloaminy. 50 mg badanego związku, 1 cm^3 metanolowego roztworu chlorowodorku hydroksyloaminy o stężeniu 1 mol/dm^3 i 10 mg pyłu cynkowego wytrząsa się przez kilka minut. Osad oddziela się, a przesącz wykorzystuje do prób na obecność tioli.

Kwasy sulfinowe i sulfonowe

Kwasy sulfinowe są substancjami krystalicznymi, trudno rozpuszczalnymi w wodzie, natomiast dobrze rozpuszczalnymi w alkoholu. Kwasy sulfonowe i ich sole bardzo dobrze rozpuszczają się w wodzie.

Kwasy sulfinowe reagując z anizolem tworzą barwne kompleksy.

Próba z anizolem. Do 10 mg kwasu sulfinowego w 0,5 cm^3 stężonego kwasu siarkowego dodaje się 1 kroplę anizolu. Pojawia się niebieskie zabarwienie.

Kwasy sulfinowe i sulfonowe stapiane z wodorotlenkiem sodowym tworzą odpowiednie alkohole lub fenole oraz siarczyn sodowy. Obecność tego ostatniego wykrywa się w reakcji z wodorotlenkiem niklawym.

Wykrywanie kwasów sulfinowych i sulfonowych (stapianie z wodorotlenkiem sodowym). Kilkadziesiąt mg substancji ogrzewa się z 100 mg wodorotlenku sodowego aż do uzyskania stopu. Po oziębieniu dodaje się 1 cm^3 wody i kilka kropli stężonego kwasu solnego aż do odczynu kwaśnego. Mieszaninę ogrzewa się delikatnie, a u wylotu naczynia przykłada bibułę nasączoną roztworem wodnym wodorotlenku niklawego. Zmiana barwy z zielonej na szarą lub czarną wskazuje na pozytywny przebieg próby. Oprócz kwasów sulfinowych i sulfonowych w identyczny sposób reagują sulfony i sulfonamidy.

Kwasy sulfonowe tworzą z chlorkiem S-benzyloizotiouroniowym krystaliczne pochodne.

Reakcja z chlorkiem S-benzyloizotiouroniowym. 1 g soli sodowej kwasu sulfonowego rozpuszcza się w najmniejszej ilości wody (w przypadku wolnego kwasu należy rozpuszczać w 10%-owym roztworze wodnym wodorotlenku sodowego, a nadmiar alkaliów zobojętnić wobec fenoloftaleiny rozcieńczonym kwasem solnym). 1 g chlorku S-benzyloizotiouroniowego rozpuszcza się w możliwie najmniejszej ilości wody. Oba roztwory chłodzi się w mieszaninie wody z lodem, a następnie mieszając zlewa razem. Proces krystalizacji można przyspieszyć przez pocieranie ścianek naczynia i intensywne chłodzenie. Wydzielony osad odsącza się i krystalizuje z 50%-owego etanolu lub wody.

2.9.4. Analiza mieszanin

Jeżeli próby wstępne wykażą, że badana substancja jest mieszaniną, należy przed identyfikacją przystąpić do jej rozdzielenia. Rozdzielenia mieszaniny związków organicznych na indywidua chemiczne można dokonać wykorzystując różnice we właściwościach fizycznych, chemicznych lub fizykochemicznych.

Przystępując do rozdzielenia mieszaniny wykorzystuje się przede wszystkim różnice we właściwościach fizycznych, takich jak rozpuszczalność, lotność, zdolność do sublimacji itp. W tym celu wykonuje się ekstrakcję odpowiednimi rozpuszczalnikami, destylację frakcjonowaną lub krystalizację. Jeżeli najprostsze metody rozdzielania zawiodą, wykorzystuje się różnice we właściwościach chemicznych poszczególnych składników. Metoda ta, w przypadku mieszanin nierozpuszczalnych w wodzie, polega na rozdzieleniu na związki zasadowe, kwasowe i obojętne za pomocą ekstrakcji rozpuszczalnikami polarnymi typu kwas–zasada.

Rozdzielanie mieszanin nierozpuszczalnych w wodzie. Mieszaninę nierozpuszczalną w wodzie rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje 5%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego. W warstwie eterowej pozostają związki o charakterze obojętnym i zasadowym, natomiast związki kwasowe przechodzą w postaci soli do warstwy wodnej. Wolne kwasy wyodrębnia się przez zakwaszenie rozcieńczonym kwasem siarkowym i ekstrakcję eterem.

Jeżeli mieszaninę rozpuszczoną w eterze wyekstrahuje się 5%-owym roztworem wodnym kwasu solnego, to do warstwy wodnej przejdą wszystkie związki o charakterze zasadowym,

natomiast w warstwie eterowej pozostaną związki kwasowe i obojętne. Po zalkalizowaniu roztworu wodnego ekstrahuje się eterem wolne związki o charakterze zasadowym.

Na przykład mieszaninę trójskładnikową, nierozpuszczalną w wodzie, składającą się ze związku kwasowego, zasadowego i obojętnego można rozdzielić następująco:

Eterowy roztwór mieszaniny wytrząsa się z 5%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i rozdziela warstwy. Warstwę eterową, zawierającą związek zasadowy i obojętny, wytrząsa się z 5%-owym roztworem wodnym kwasu solnego i rozdziela warstwy. W warstwie eterowej pozostaje tylko związek obojętny. Z wodnych ekstraktów, metodami opisanymi wyżej, można wyodrębnić związek kwasowy i związek zasadowy.

Związki o znacznie różniącej się kwasowości rozdziela się przez ekstrakcję eterowego roztworu 5%-owym roztworem wodnym wodorowęglanu sodowego. W roztworze wodnym pozostaną sole mocnych kwasów, natomiast warstwa eterowa będzie zawierać tylko słabe kwasy (np. fenole).

Związki obojętne znajdujące się w mieszaninie można niekiedy rozdzielić wytrząsając eterowy roztwór tej mieszaniny z nasyconym roztworem wodnym wodorosiarczynu sodowego. Związki obojętne typu aldehydów, ketonów alifatycznych i metyloketonów tworzą z wodorosiarczynem sodowym trwałe połączenia, rozpuszczalne w wodzie.

Rozdzielanie mieszanin rozpuszczalnych w wodzie. Mieszaninę rozpuszczalną w wodzie rozdziela się wykorzystując różnice zarówno we właściwościach chemicznych, jak i fizycznych. Rozdzielanie polega na destylacji z parą wodną z określonego środowiska i opiera się na wykorzystaniu lotności i reaktywności poszczególnych składników mieszaniny.

Wodny roztwór mieszaniny, zakwaszony 20%-owym roztworem wodnym kwasu siarkowego, poddaje się destylacji z parą wodną aż do uzyskania klarownego destylatu. Wraz z parą wodną oddestylowują lotne związki kwasowe i obojętne. Rozdziela się je przez zalkalizowanie destylatu 20%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ponowną destylację. W destylacie znajdują się lotne substancje obojętne, a alkaliczna pozostałość będzie zawierać sole kwasów i fenoli. Związki o różnej kwasowości można rozdzielić przez zalkalizowanie pozostałości i dodanie nadmiaru wodorowęglanu sodowego.

Pozostałość po pierwszej destylacji, mającej na celu usunięcie lotnych związków kwasowych i obojętnych, alkalizuje się 20%-owym roztworem wodorotlenku sodowego i destyluje aż do uzyskania klarownego i obojętnego chemicznie destylatu. Znajdują się w nim lotne zasady, które można wyodrębnić z roztworu wodnego przez ekstrakcję eterem. Alkaliczna pozostałość zawiera związki nielotne, rozpuszczalne w wodzie, które wydziela się zakwaszając roztwór 20%-owym roztworem kwasu siarkowego i odparowując do sucha. Ekstrakcja suchej pozostałości alkoholem pozwala wyodrębnić związki nielotne.

Opisane wyżej metody rozdzielania są skuteczne w przypadku operowania substancjami o dużej różnicy reaktywności, a ilość mieszaniny użytej do rozdzielenia powinna być rzędu kilku gramów. W niektórych przypadkach, a szczególnie wtedy, gdy charakter chemiczny poszczególnych składników mieszaniny jest bardzo podobny a ilość substancji niewielka, wszystkie opisane wyżej metody mogą być nieskuteczne. Stosuje się wówczas bardziej nowoczesne metody rozdzielania, takie jak chromatografia kolumnowa, preparatywna chromatografia cienkowarstwowa, chromatografia gazowa czy ekstrakcja przeciwprądowa.

2.10 POSTĘPOWANIE PRZY USTALANIU LUB POTWIERDZANIU STRUKTURY ZWIĄZKU ORGANICZNEGO

Z koniecznością ustalania struktury chemik–organik spotyka się analizując substancję wyodrębnioną z produktu naturalnego, bądź identyfikując końcowy lub przejściowy produkt syntezy. W obydwu przypadkach pochodzenie próbki jest zazwyczaj znane, co w znacznej mierze ułatwia rozwiązanie zadania. Na przykład w strukturze alkaloidu należy spodziewać się obecności układu heterocyklicznego, zawierającego azot; wiadomo też, że produkt utlenienia alkoholu może być aldehydem, kwasem lub ketonem. W podobnych przypadkach porównanie współczynników R_f (chromatografia cienkowarstwowa), R_t (chromatografia gazowa), a także temperatur topnienia, temperatur wrzenia, współczynników załamania światła, jak również porównanie danych spektroskopowych dotyczących badanego związku z oryginalną próbką związku o określonej budowie lub z danymi literaturowymi stanowi dobry sposób potwierdzania struktury. Niestety, substancje wzorcowe nie zawsze są łatwo dostępne, zdarza się również, że analizowany związek nie jest opisany w literaturze chemicznej. Potwierdzenia struktury można w takim przypadku poszukiwać, przeprowadzając analizowany związek w substancje znane; często jednak jedyną metodą ustalenia struktury jest gruntowna analiza danych spektroskopowych.

W trakcie analizy związku organicznego można wyróżnić kilka etapów:

1) sprawdzenie czystości analizowanego związku,

2) ustalenie składu elementarnego,

3) ustalenie masy cząsteczkowej i wzoru sumarycznego,

4) ustalenie, jakie grupy funkcyjne znajdują się w cząsteczce,

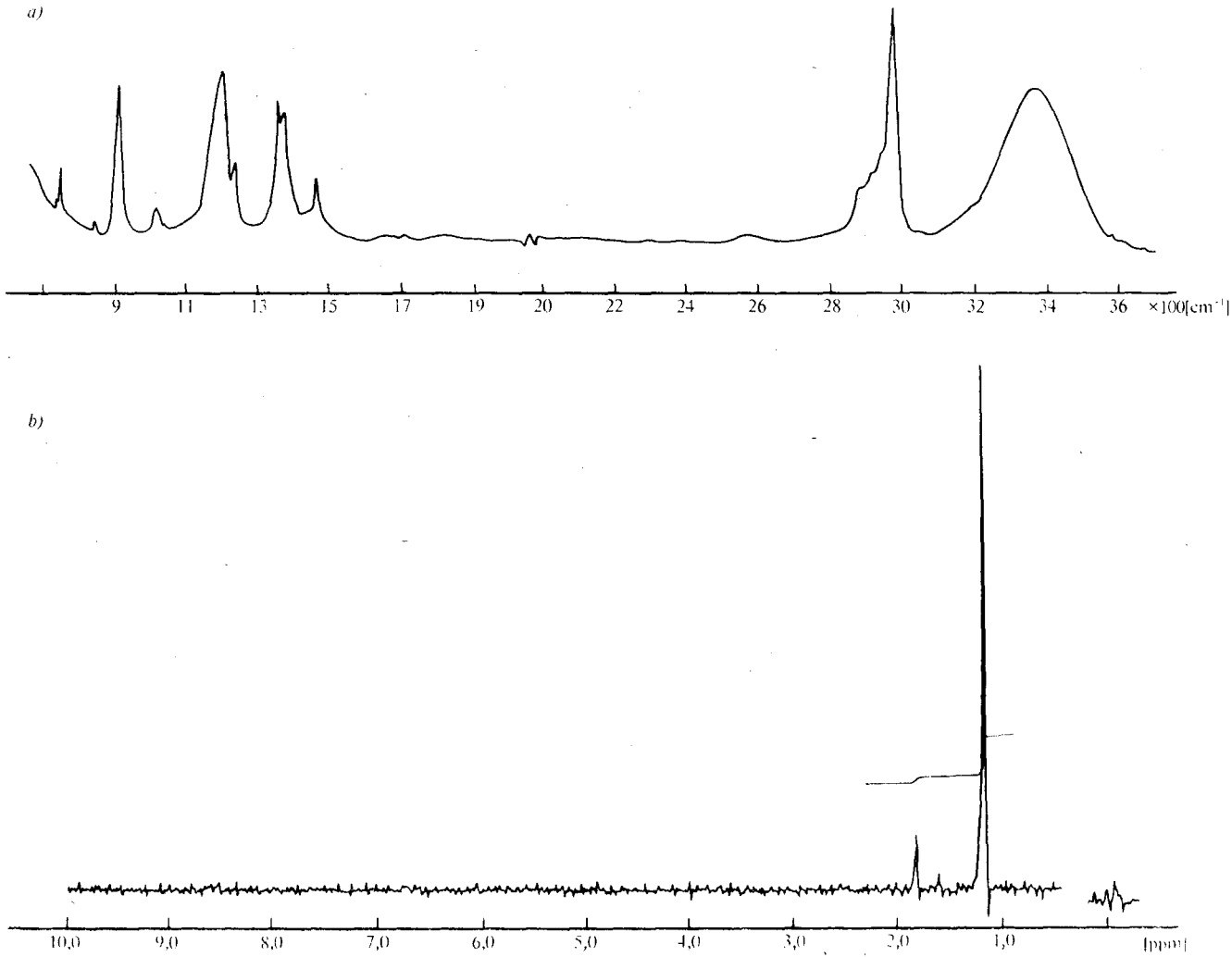
5) zebranie informacji na temat otoczenia grup funkcyjnych i położenia poszczególnych fragmentów cząsteczki względem siebie,

6) przeprowadzenie analizowanej substancji w związki pochodne i porównanie ich z oryginalnymi próbkami lub z danymi literaturowymi.

W podrozdziale 2.9 omówiono tradycyjny sposób prowadzenia analizy, polegający na wykonywaniu szeregu prób, w oparciu o charakterystyczne reakcje chemiczne; prowadzoną w ten sposób analizę można ująć w pewien schemat [3].

Do tradycyjnych metod potwierdzania struktury należy również *ilościowa analiza elementarna*. Próbkę badanego związku poddaje się spaleniu i z wydzielonych ilości CO_2, H_2O i N_2 wylicza się procentową zawartość węgla, wodoru i azotu w analizowanej substancji. Istnieją również metody pozwalające na ilościowe oznaczenie zawartości siarki, chlorowców i fosforu. Rezultat analizy elementarnej porównuje się ze składem obliczonym teoretycznie dla proponowanego wzoru sumarycznego. Wynik jest zadowalający, jeżeli sumaryczny błąd w oznaczeniu węgla i wodoru nie przekracza 0,5% (w skali bezwzględnej). Dla procentowej zawartości innych pierwiastków rozbieżność między wyznaczonymi i obliczonymi wartościami nie powinna również przekraczać 0,5%. W przypadku substancji nieznanej rezultat analizy elementarnej oraz znajomość masy molowej wykorzystuje się w celu wyznaczenia sumarycznego wzoru związku.

Szereg informacji niezbędnych do ustalenia struktury związku organicznego można uzyskać metodami fizykochemicznymi, bez uciekania się do tradycyjnych metod analitycznych.



Rys. 2.51. Widma IR (*a*) i PMR (*b*) analizowanego związku (przykład 1)

Chromatografia cienkowarstwowa **2.1.5** i chromatografia gazowa **2.1.7** pozwalają upewnić się, czy analizowana substancja stanowi indywiduum chemiczne.

Spektrometria masowa (podrozdz. 2.6) pozwala na dokładne wyznaczenie mas cząsteczkowych większości związków organicznych (możliwości stosowania spektrometrii masowej w analizie są jednak znacznie szersze). Badanie pasm izotopowych może dostarczyć informacji dotyczących składu elementarnego, badanie fragmentacji jonu macierzystego pozwala wnioskować o wzajemnym położeniu poszczególnych grup atomów względem siebie w obrębie cząsteczki związku.

Spektroskopia w nadfiolecie (podrozdz. 2.4) sugeruje, jakie grupy chromoforowe są obecne w cząsteczce; subtelniejsze informacje można uzyskać badając zmiany widma UV w zależności od rozpuszczalnika i pH roztworu.

Spektroskopia w podczerwieni (podrozdz. 2.3) pozwala ustalić (lub wykluczyć) obecność szeregu grup funkcyjnych; uważna analiza widma IR dostarcza niejednokrotnie informacji związanych z otoczeniem tych grup.

Bardzo dużo informacji, dotyczących zwłaszcza położenia poszczególnych atomów wodoru w cząsteczce, daje spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (podrozdz. 2.5). Widma PMR wykorzystuje się również przy badaniu grup funkcyjnych i ich otoczenia.

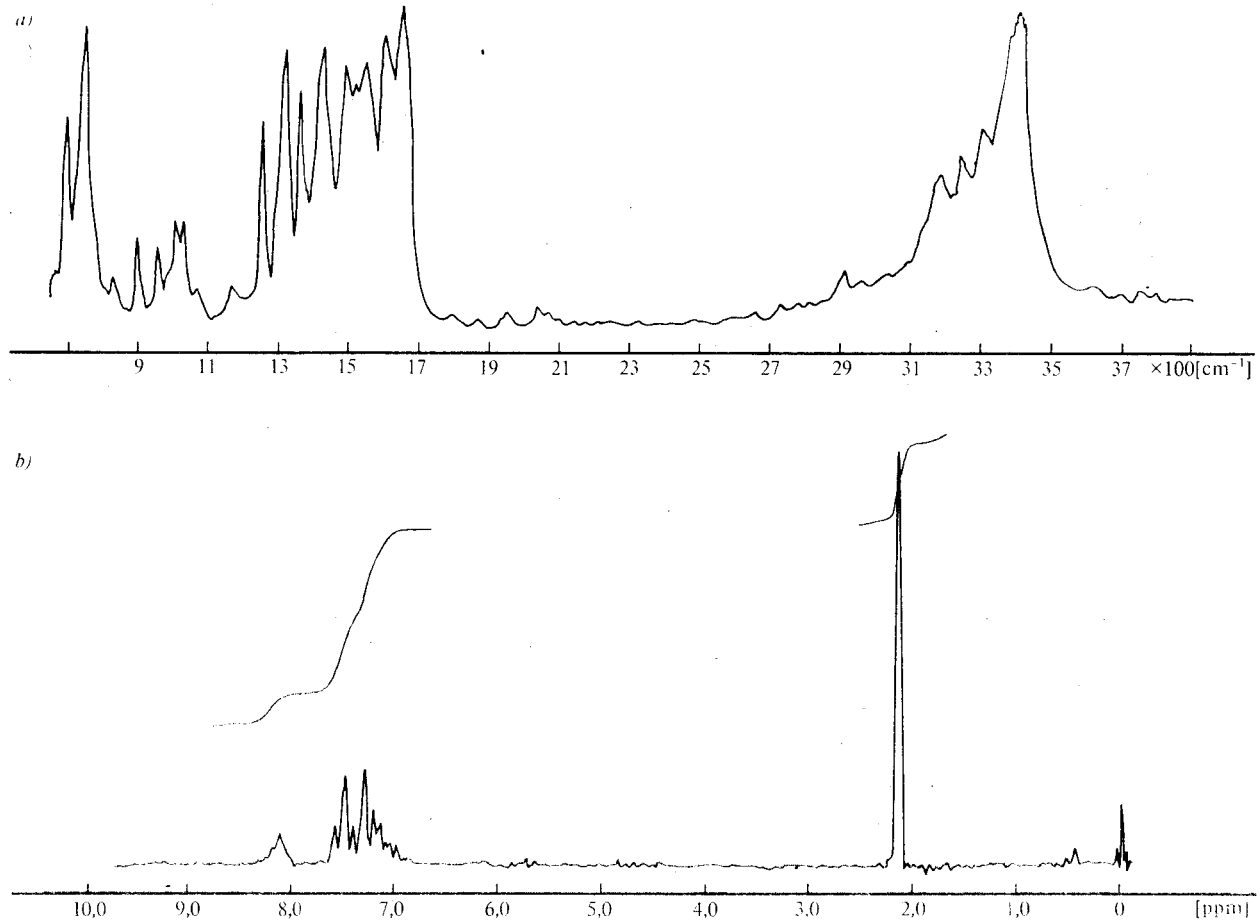
Fizykochemiczne metody analizy wymagają miligramowych zaledwie ilości substancji, a więc o wiele mniejszych niż potrzeba do przeprowadzenia analizy metodami klasycznymi; poza tym w większości przypadków można po zarejestrowaniu widma zregenerować próbkę i użyć jej do dalszej pracy. Interpretacja danych spektroskopowych wymaga jednak pewnej wprawy, tzn. umiejętności kojarzenia ze sobą informacji pochodzących z różnych źródeł, a zarazem ostrożności w formułowaniu wniosków. Trudno tutaj o jeden, „uniwersalny" schemat analizy, różne drogi rozumowania mogą prowadzić do tego samego celu. Należy ponadto pamiętać, że problemy strukturalne rzadko dają się rozwiązać przy zastosowaniu tylko jednej techniki, dobre rezultaty daje korelacja różnych metod, zarówno nowoczesnych jak i tradycyjnych.

Poniżej podano kilka przykładów, ilustrujących tok postępowania przy ustalaniu lub potwierdzaniu struktury związku organicznego.

Przykład 1. Substancja o t. wrz. 83 °C. Jakościowa analiza elementarna wykazała brak azotu, siarki i chlorowców. Widma IR i PMR przedstawiono na rys. 2.51.

W widmie IR zwraca uwagę maksimum przy 3370 cm^{-1}. Sugeruje ono obecność grupy OH. Obecność grup COOH lub NH można wykluczyć, ponieważ badany związek nie zawiera ani azotu, ani grupy karbonylowej (brak pasma w widmie IR w pobliżu 1700 cm^{-1}). W widmie PMR nie ma sygnałów w obszarach odpowiadających protonom aromatycznym lub alkenowym. Substancja jest więc prawdopodobnie alifatycznym alkoholem nasyconym.

W widmie PMR są tylko dwa sygnały. Sygnał przy $\delta = 1{,}13$ ppm występuje jako singlet. Wszystkie protony związane z atomami węgla w cząsteczce są zatem równoważne. Nasuwa to skojarzenie z alkoholem metylowym, sygnał protonów grupy CH_3 w metanolu leży jednak przy znacznie większych wartościach δ (w alkoholu metylowym grupa CH_3 znajduje się w położeniu α w stosunku do heteroatomu). Stosunek intensywności sygnałów przy $\delta = 1{,}76$ i $\delta = 1{,}13$ ppm wynosi 1:9. Sygnał przy 1,76 ppm jest więc prawdopodobnie



Rys. 2.52. Widma IR (*a*) i PMR (*b*) analizowanego związku (przykład 2)

sygnałem protonu hydroksylowego, a badaną substancją może być trzeciorzędowy alkohol butylowy, $(CH_3)_3COH$.

Temperatura wrzenia pozostaje w zgodzie z temperaturą wrzenia alkoholu *tert*-butylowego podaną w literaturze. Dodatkowe potwierdzenie struktury można uzyskać przeprowadzając reakcję charakterystyczną dla trzeciorzędowych alkoholi (np. próbę Lucasa) lub przeprowadzając próbkę związku w pochodną krystaliczną (np. ester 3,5-dinitrobenzoesowy). Przydatna może być także kontrola współczynnika załamania światła analizowanego alkoholu.

Przykład 2. Substancja krystaliczna o t.t. 114 °C. Analiza elementarna wykazała brak siarki i chlorowców. Dla węgla, wodoru i azotu uzyskano następujące wyniki: C — 71,2%; H — 6,8%; N — 10,2%. Widma IR i PMR przedstawiono na rys. 2.52.

Sumaryczna zawartość C, H i N w badanym związku wynosi 88,2%. Zakładamy, że resztę (100−88,2 = 11,8%) stanowi tlen. Można teraz wyznaczyć wzór elementarny związku:

$$\frac{71,2}{12} : \frac{6,8}{1} : \frac{10,2}{14} : \frac{11,8}{16} = 5,94 : 6,80 : 0,73 : 0,73$$

Po podzieleniu przez 0,73:

$$C : H : N : O = 8,1 : 9,3 : 1 : 1$$

Wzór elementarny można zatem zapisać w postaci $(C_8H_9NO)_n$.

W widmie IR zwracają uwagę silne maksima przy 1675 cm^{-1} i w obszarze 3400 cm^{-1}. Można je powiązać z obecnością grup C=O i NH lub OH. W widmie PMR występują trzy sygnały o stosunku intensywności 1 : 5 : 3.

Rozmyty sygnał przy δ = 8,1 ppm znika po wytrząśnięciu próbki z D_2O, pochodzi zatem od grupy OH lub NH. Atom tlenu zaangażowany jest jednak w grupie karbonylowej, a więc sygnał przy 8,1 ppm pochodzi od grupy NH, chyba że cząsteczka zawiera dwa atomy tlenu. Bardziej prawdopodobna wydaje się pierwsza możliwość, ponieważ absorpcja w podczerwieni przy 1675 cm^{-1} (tzw. *pierwsze pasmo amidowe*) sugeruje, że substancja zawiera ugrupowanie —CONH—.

Multiplet w obszarze 7,0–7,7 ppm należy prawdopodobnie do protonów aromatycznych.

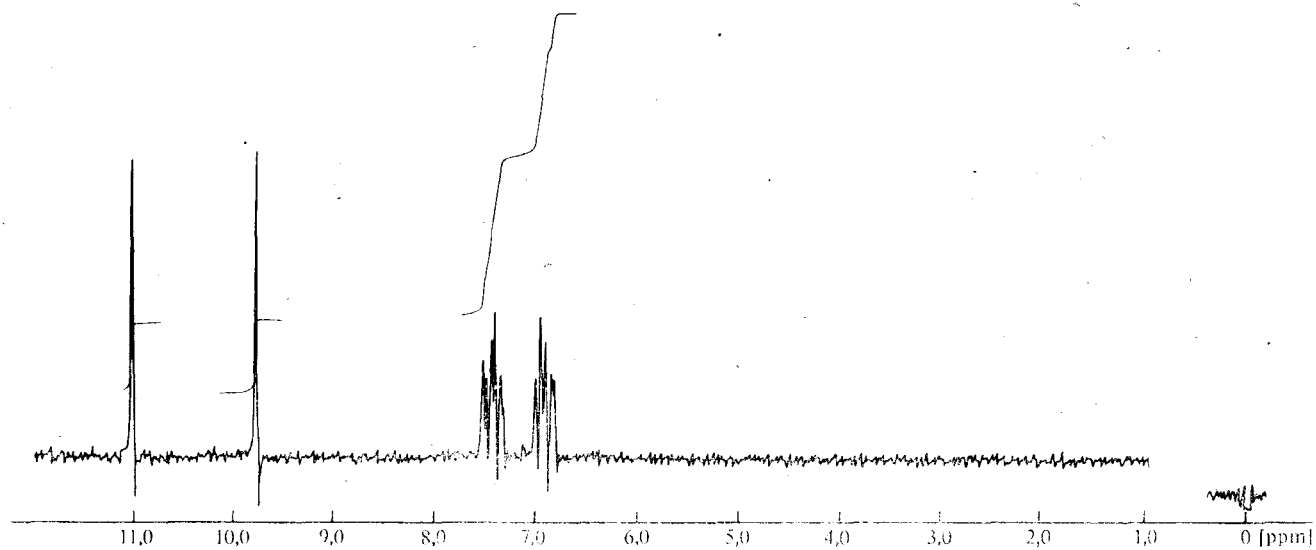
Sygnał przy δ = 2,0 ppm jest singletem i reprezentuje prawdopodobnie trzy równoważne protony grupy metylowej, w sąsiedztwie której nie ma innych protonów. Jeżeli n = 1, to w skład struktury C_8H_9NO wchodzą następujące elementy: CH_3—, C_6H_5—, —CONH—.

Multiplet w obszarze protonów aromatycznych, odpowiadający pięciu protonom, sugeruje, że mamy do czynienia z monopodstawioną pochodną benzenu. Temperatura topnienia analizowanego związku jest równa temperaturze topnienia acetanilidu, $C_6H_5NHCOCH_3$.

Dla potwierdzenia można poddać badaną substancję hydrolizie, a otrzymaną anilinę przeprowadzić w pochodną krystaliczną, np. benzoilową.

Przykład 3. Substancja nie zawiera azotu, siarki ani chlorowców. Temperatura wrzenia wynosi 196°C. Widmo PMR przedstawiono na rys. 2.53.

Stosunek intensywności sygnałów w widmie PMR wynosi 2 : 2 : 1 : 1. Sygnały w obszarze



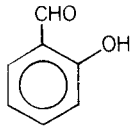
Rys. 2.53. Widmo PMR analizowanego związku (przykład 3)

6,8–7,6 ppm można przypisać protonom aromatycznym. Pozostałe dwa sygnały leżą przy bardzo dużych wartościach δ, powyżej 9 ppm. W zakresie tym pojawiają się zazwyczaj sygnały odpowiadające protonom grup aldehydowych, karboksylowych i ewentualnie hydroksylowych.

Przeprowadzono próbę na obecność aldehydów (reakcja lustra srebrnego) i na obecność fenoli (reakcja z $FeCl_3$), uzyskując w obydwu przypadkach pozytywne wyniki.

Symetryczny charakter sygnałów pochodzących od protonów aromatycznych wskazuje na *orto* lub *para* dipodstawioną pochodną benzenu.

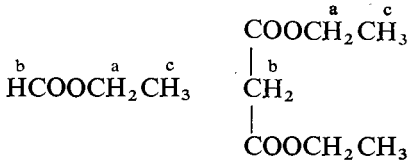
Powyższym danym może odpowiadać aldehyd salicylowy:



Analizowany związek poddano utlenieniu. Temperatura topnienia uzyskanego produktu wynosi 157°C i nie wykazuje depresji po zmieszaniu z oryginalną próbką kwasu salicylowego.

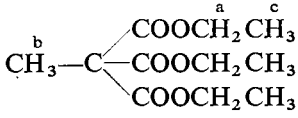
Przykład 4. Substancję uzyskano jako uboczny produkt w badaniach reakcji kondensacji związków β-dikarbonylowych w środowisku zasadowym. Wyodrębniony produkt nie rozpuszcza się na zimno w wodzie ani w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego. Temperatura wrzenia wynosi 250°C. Związek wykazuje charakterystyczną absorpcję w podczerwieni, w obszarze odpowiadającym grupie karbonylowej. Widmo PMR przedstawiono na rys. 2.54.

Pochodzenie próbki, jej obojętny charakter i absorpcja w podczerwieni wskazują na ester. Kwartet w widmie PMR przy $\delta = 4{,}25$ ppm i sprzężony z nim tryplet przy $\delta = 1{,}25$ ppm sugerują, że jest to ester etylowy. Zastanawiająca jest jednak analiza intensywności poszczególnych sygnałów i położenie singletu przy $\delta = 1{,}67$ ppm. Stosunek intensywności wynosi 2 : 1 : 3. Integracja ta odpowiada strukturom mrówczanu etylu i malonianu dietylu:

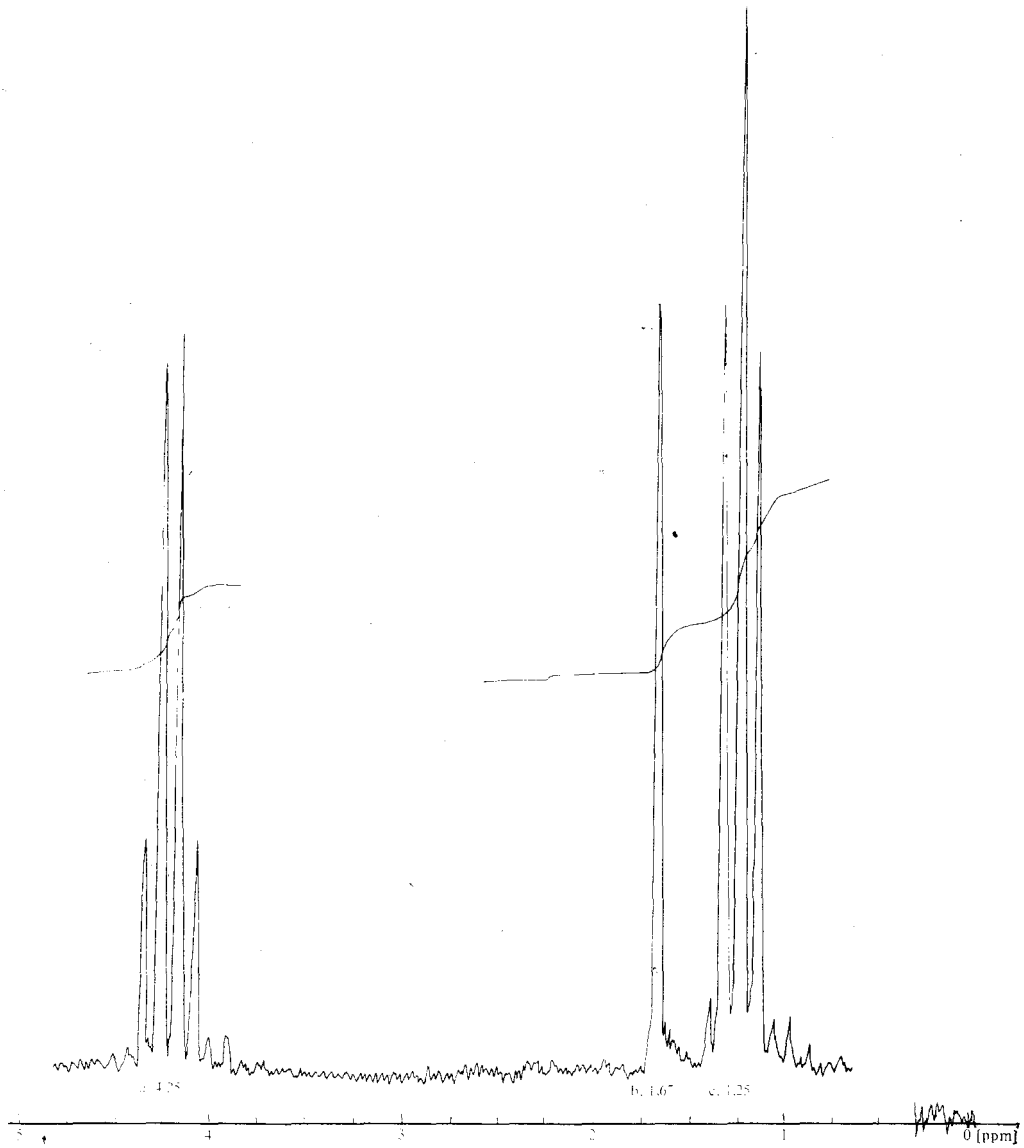


Związki te mają jednak temperatury wrzenia o wiele niższe od 250°C. Ponadto, wartość przesunięcia chemicznego w obydwu tych związkach byłaby różna od obserwowanej w przypadku analizowanej próbki. Obserwowana wartość przesunięcia chemicznego protonów (lub protonu) b sugeruje, że znajdują się one w znacznej odległości od grup karbonylowych.

Ponieważ dotychczasowe rozumowanie nie dało pomyślnego rozwiązania, wypisano hipotetyczną strukturę:

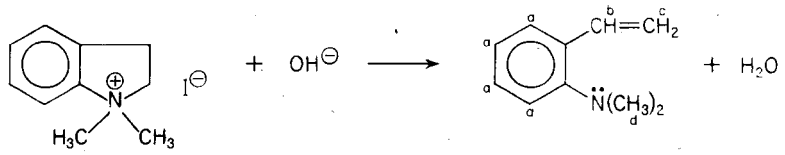


Zsumowanie stałych przesłaniania dla trzech grup karboalkoksylowych β w stosunku do grupy metylowej [4] daje wartość przesunięcia chemicznego zbliżoną do obserwowanej dla protonów b. Charakterystyczna, wysoka temperatura wrzenia analizowanej próbki zgadza się z danymi literaturowymi dla estru trietylowego kwasu etano-1,1,1-trikarboksylowego.



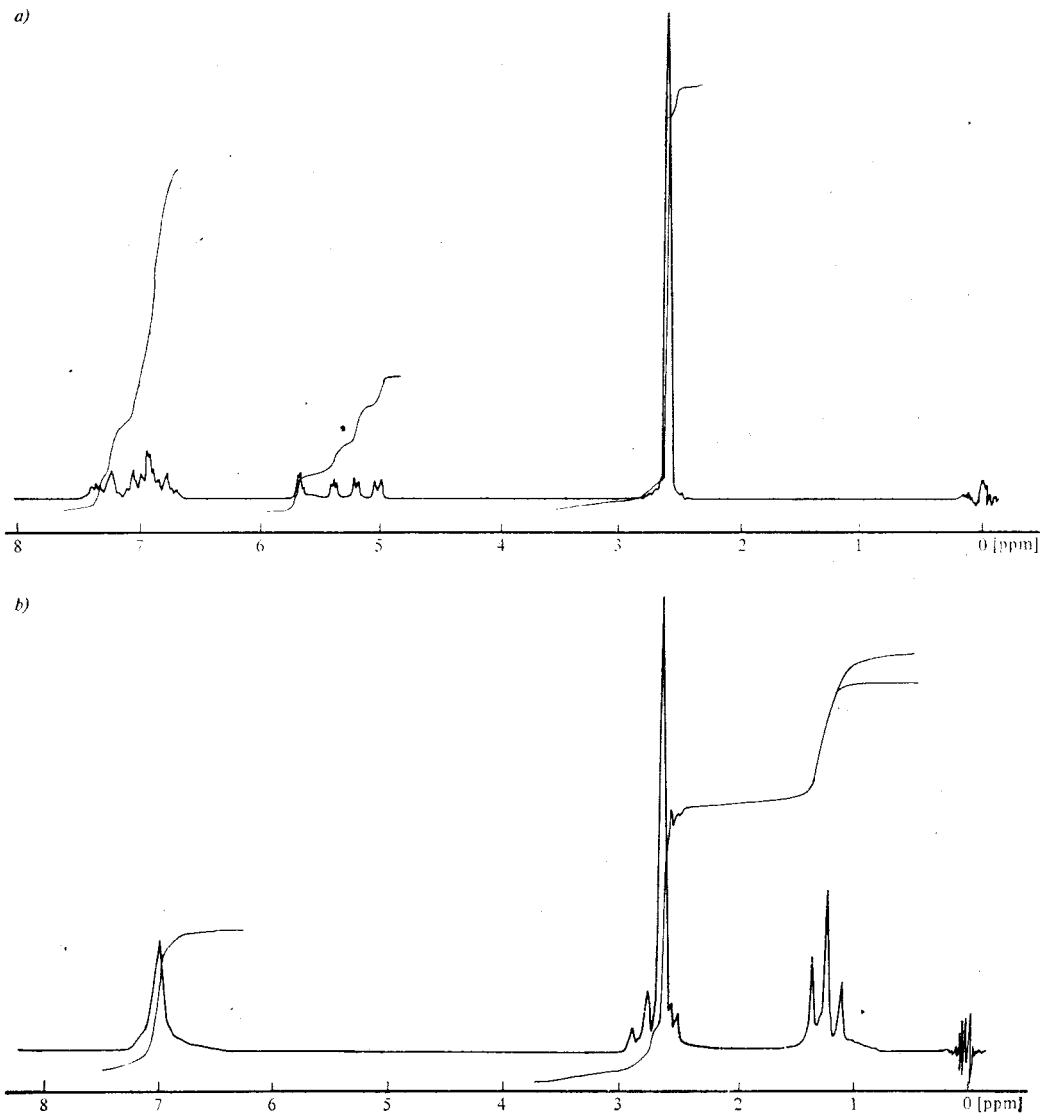
Rys. 2.54. Widmo PMR analizowanego związku (przykład 4)

Przykład 5 [5]. Substancję otrzymano w wyniku działania stężonego roztworu wodorotlenku sodowego na jodek 1,1-dimetyloindoliniowy (I) w temp. 100°C. Można się spodziewać, że w opisanych warunkach zachodzi reakcja β-eliminacji:



(I) (II)

W widmie PMR N,N-dimetylo-*o*-winyloaniliny (II) powinny pojawiać się trzy grupy sygnałów, leżących odpowiednio w obszarach odpowiadających protonom aromatycznym (a), alkenowym (b, c) i alkanowym (d). Tak jest w istocie (rys. 2.55*a*), jednakże ilości protonów, występujących w poszczególnych grupach strukturalnych w związku (II), mają

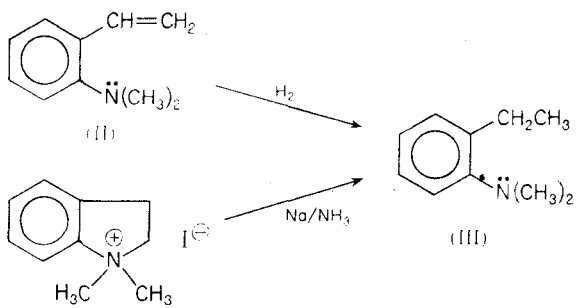


Rys. 2.55. Widma PMR analizowanych związków (przykład 5)

się do siebie jak 4:3:6, natomiast zaobserwowany stosunek intensywności sygnałów wynosi 5:2:6. Wytłumaczeniem jest przesunięcie sygnału jednego z protonów winylowych (b) w kierunku niższego pola i nałożenie tego sygnału na multiplet protonów aromatycznych. A zatem widmo PMR w rzeczywistości potwierdza oczekiwaną strukturę produktu. Multiplet w obszarze 6,7–7,4 ppm reprezentuje dwa rodzaje protonów — (a) i (b); grupa sygnałów w obszarze 5,0–5,8 ppm — pozostałe protony winylowe (c), a singlet przy $\delta = 2{,}6$ ppm — dwie grupy metyłowe związane z atomem azotu (d).

Dodatkowe potwierdzenie można uzyskać na następującej drodze: związek (II) poddany redukcji przechodzi w związek (III). Porównanie widm UV związku (III) w środowisku obojętnym ($\lambda_{max} = 240$ nm) i kwaśnym ($\lambda_{max} = 204$ nm) wykazuje istotne różnice wartości λ_{max}. Przesunięcie absorpcji do fal krótszych musi być wywołane zanikiem jakiegoś sprzężenia — prawdopodobnie między wolną parą elektronową atomu azotu i pierścieniem benzenowym w protonowanej cząsteczce aminy aromatycznej (III).

Widmo PMR (rys. 2.55*b*) pozostaje w zgodzie ze strukturą (III). Sygnał przy $\delta = 6{,}9$ ppm pochodzi od protonów aromatycznych, zniekształcony kwartet przy $\delta = 2{,}7$ ppm i sprzężony z nim tryplet przy $\delta = 1{,}2$ ppm odpowiadają grupie etylowej. Na kwartet grupy CH_2 nakłada się pojedynczy sygnał grupy $N(CH_3)_2$. Stąd integracja 4:8(2+6):3.

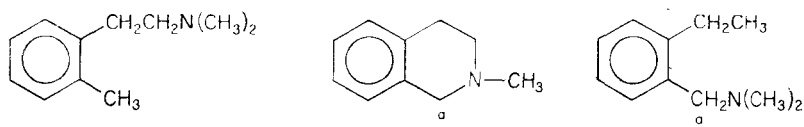


(II) (III) (I)

Stwierdzono ponadto, że R_t (chromatografia gazowa), R_f (chromatografia cienkowarstwowa), a także widma IR związku (III) i oryginalnej próbki N,N-dimetylo-*o*-etyloaniliny, otrzymanej w wyniku redukcji jodku 1,1-dimetyloindoliniowego (I) sodem w ciekłym amoniaku, są identyczne.

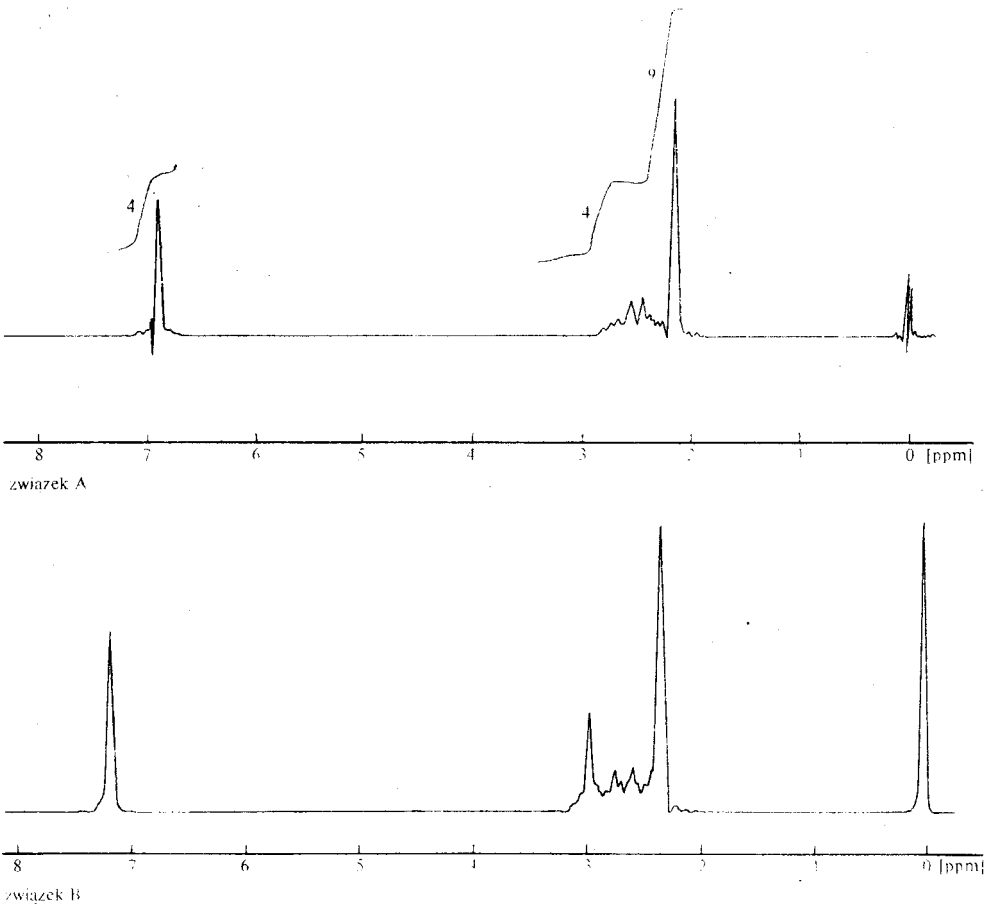
Przykład 6 [6]. Jodek 1,1-dimetylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliniowy poddano redukcji sodem w ciekłym amoniaku i uzyskano dwa produkty: (A) i (B). Produkty te rozdzielono za pomocą chromatografii kolumnowej. Widma IR związków (A) i (B) pozwoliły na odrzucenie struktur pierwszo- lub drugorzędowych amin (brak absorpcji w obszarach 3100–3600 cm^{-1}). Widma PMR przedstawiono na rys. 2.56.

Jako najbardziej prawdopodobnych produktów redukcji jodku 1,1-dimetylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliniowego można oczekiwać następujących związków:



(IV) (V) (VI)

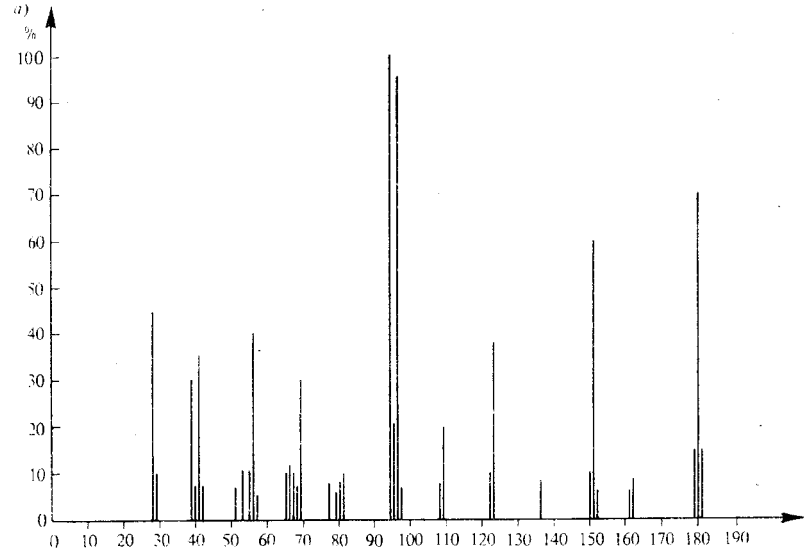
Sygnały protonów (a) związków (V) i (VI) powinny pojawiać się w widmach PMR w obszarach 3,5–5,5 ppm (protony w położeniu benzylowym, odsłaniane dodatkowo przez bezpośrednie sąsiedztwo atomu azotu). Brak takich sygnałów w widmie któregokolwiek z produktów pozwala na odrzucenie struktur (V) i (VI).

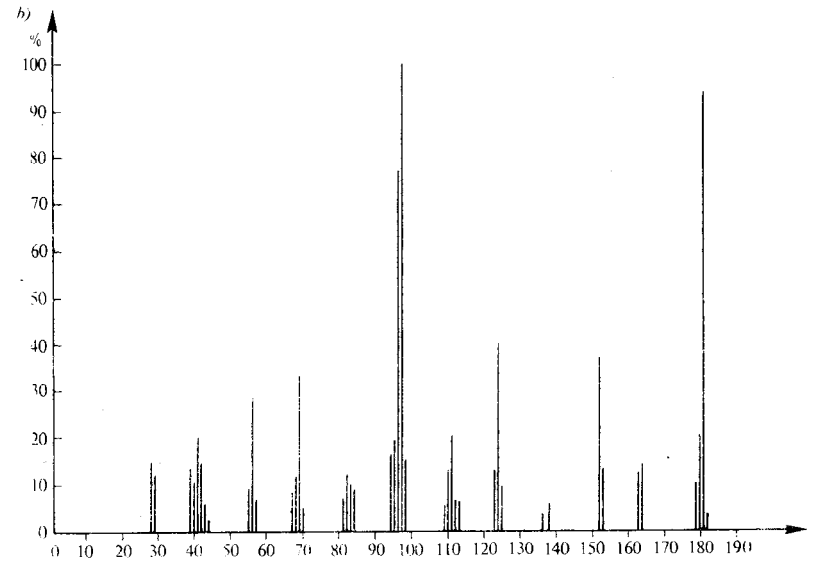


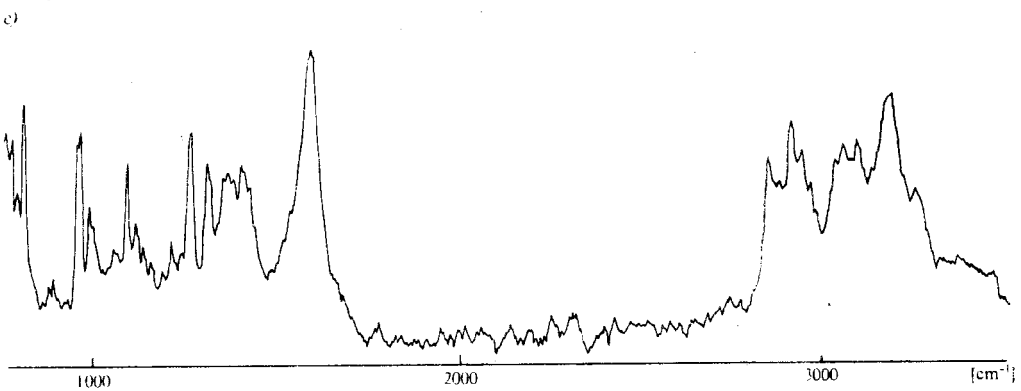
Rys. 2.56. Widma PMR analizowanych związków (przykład 6)

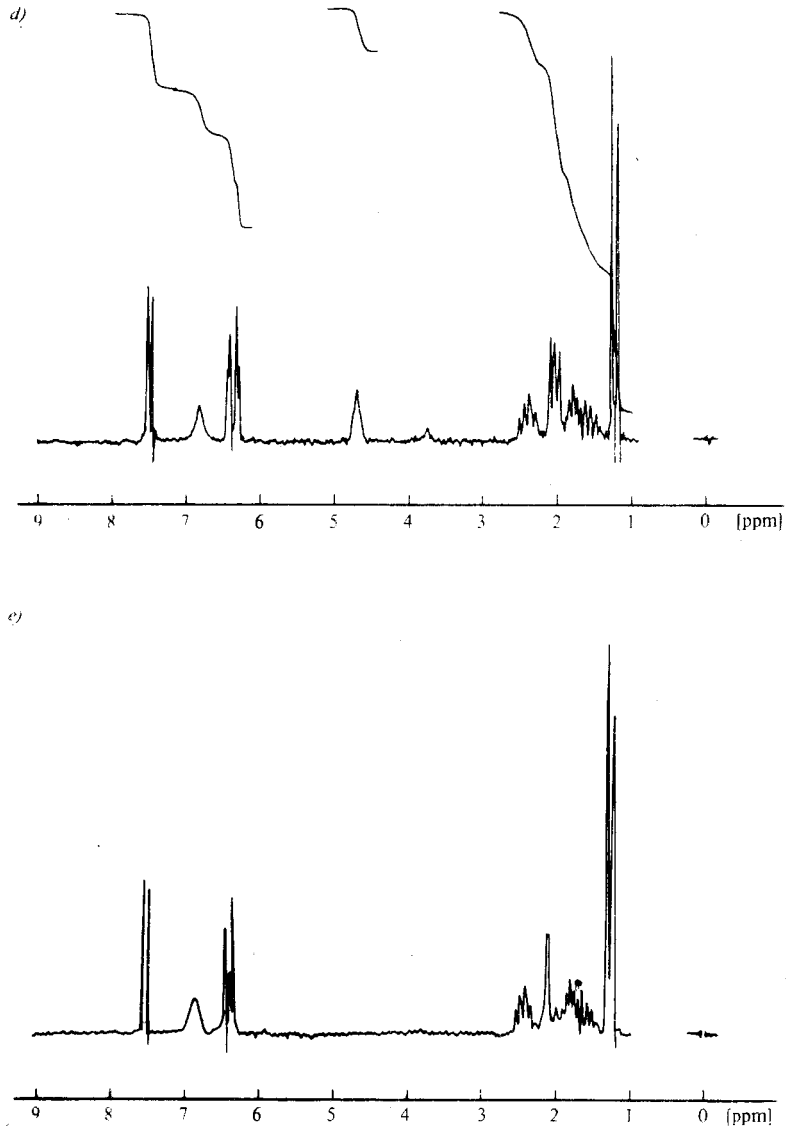
Związek (A) przeprowadzono w pochodne krystaliczne (pikrynian, jodek metyloamoniowy) i stwierdzono identyczność temperatur topnienia tych pochodnych z temperaturami podanymi w literaturze dla pochodnych aminy (IV). Widmo PMR związku (A) zgadza się ze strukturą (IV). Odpowiadający czterem protonom sygnał przy $\delta = 6{,}9$ ppm reprezentuje protony aromatyczne, multiplet w obszarze 2,2–2,8 ppm — grupę $-CH_2CH_2-$. Sygnał przy $\delta = 2{,}1$ ppm odpowiada dziewięciu protonom. Maksimum to odpowiada zatem wszystkim trzem grupom metylowym (stałe przesłaniania pierścienia aromatycznego i atomu azotu α w stosunku do badanej grupy są zbliżone).

Pojedynczy sygnał przy $\delta = 2{,}85$ ppm w widmie związku (B) nasuwa skojarzenie z alkanowymi protonami dibenzylu (przesunięcie chemiczne wynosi w tym przypadku 2,87 ppm). Dla związku (B) zaproponowano dimeryczną strukturę (VII):

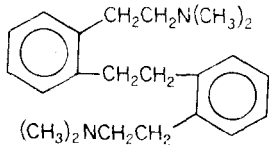

a)
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190


b)
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190


c)
1000
2000
3000
[cm⁻¹]



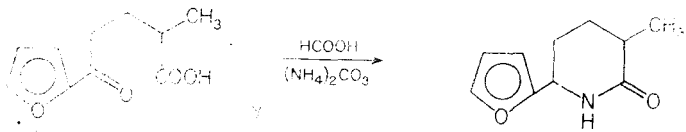
Rys. 2.57. Widma MS, IR, PMR analizowanych związków (przykład 7): *a*) widmo MS związku (IX), *b*) widmo MS związku (XI), *c*) widmo IR związku (IX), *d*) widmo PMR związku (IX), *e*) widmo PMR związku (XI)



(VII)

Strukturę tę potwierdza spektrometria masowa, na podstawie której ustalono masę cząsteczkową związku (B), równą 324.

Przykład 7 [7], [8]. Przeprowadzono reakcję związku (VIII) z kwasem mrówkowym i węglanem amonowym. Dla produktu reakcji zaproponowano strukturę (IX):

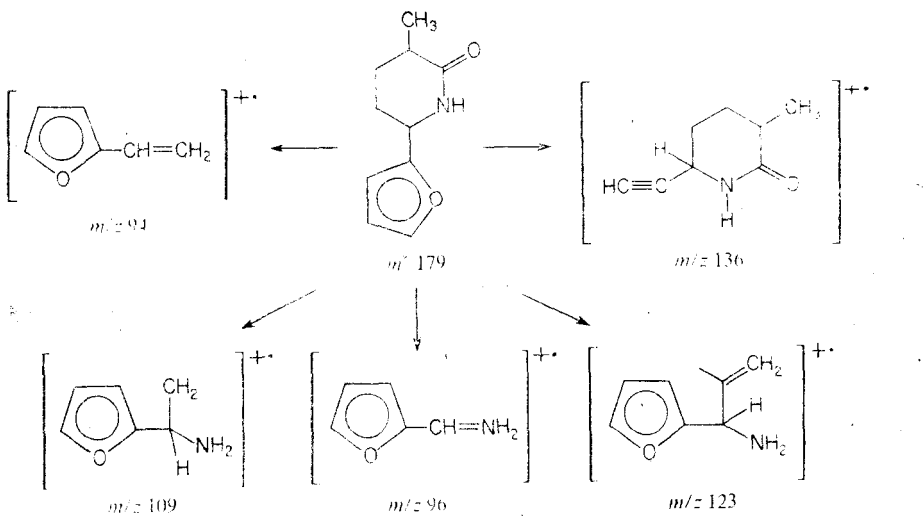


(VIII) (IX)

W widmie masowym związku (IX) zaobserwowano jon molekularny o $m/z = 179$ (rys. 2.57*a*). Nieparzysta masa cząsteczkowa wskazuje na obecność nieparzystej liczby atomów azotu w cząsteczce. Widmo IR związku (IX), przedstawione na rys. 2.57*c*, wskazuje na obecność ugrupowania —NHCO— (1680 cm^{-1}, 3230 cm^{-1}).

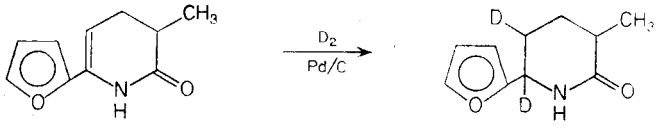
W widmie PMR (rys. 2.57*d*) obserwuje się pięć grup sygnałów (3:1:1:5:3). Grupa sygnałów w obszarze 6,9–7,3 ppm jest charakterystyczna dla układu furanu podstawionego w pozycji α. Sygnał przy $\delta = 6{,}1$ ppm zanika po wytrząśnięciu próbki z D_2O, a zatem pochodzi od ruchliwego atomu wodoru z grupy NH. Proton między aromatycznym pierścieniem furanu i atomem azotu daje pasmo przy $\delta = 4{,}6$ ppm. Pozostałe protony pierścienia piperydyny dają multiplet w zakresie 2,0–2,6 ppm. Dublet przy $\delta = 1{,}3$ ppm przypisano grupie metylowej.

Dalszego potwierdzenia struktury (IX) dostarcza analiza widma masowego. Najbardziej intensywnymi sygnałami są pasma jonów, odpowiadające wartościom m/z 179, 123, 96, 94, 81, 69, 68, 67. Prawdopodobny schemat rozpadów jest następujący:



Sygnały przy m/z = 81, 69, 68 i 67 wskazują na obecność pierścienia furanowego w cząsteczce.

Ostateczne potwierdzenie struktury (IX) uzyskano w sposób następujący: związek (X) poddano katalitycznej redukcji gazowym deuterem:



(X) (XI)

Widmo PMR uzyskanego produktu przedstawiono na rys. 2.57*e*. Zanik sygnału przy δ = 4,6 ppm, jak również uproszczenia sygnału w obszarze 2,0–2,6 ppm w porównaniu z widmem związku (IX) świadczą o zastąpieniu dwóch piperydynowych atomów wodoru deuterem.

W widmie masowym zaobserwowano przesunięcie pasm odpowiadających głównym fragmentom o jedną lub dwie jednostki w kierunku wyższych wartości m/z (rys. 2.57*b*), w porównaniu z widmem masowym związku (IX). Sygnał jonu molekularnego wystąpił przy m/z = 181. Względne intensywności sygnałów odpowiadających głównym fragmentom (138, 125, 97, 96) dla związku (XI) pokrywają się z intensywnościami sygnałów odpowiednich fragmentów związku (IX). Fakt ten potwierdza dodatkowo prawidłowość proponowanego schematu rozpadów cząsteczki w spektrometrze masowym.

Bibliografia

1. Eliel E. L., Nader F., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 536 (1969).
2. Wróbel J. T., Bobeszko B., Martin T. I., McLean D. B., Krishnamachari N., Calvo C., *Can. J. Chem.*, **51**, 2810 (1973).
3. Vecera M., Gasparic J., „Detection and Identification of Organic Compounds", Plenum Press, New York, London 1971.
4. Brand J. C. P., Eglington G., „Application of Spectroscopy to Organic Chemistry", London 1965.
5. Wróbel J. T., Bień A. S., *Roczniki Chemii*, **45**, 1197 (1971).
6. Wróbel J. T., Bień A. S., Pazdro K. M., *Chem. Ind.*, **1966**, 1759.
7. Andretti G. D., Bocelli G., Sgarabotto P., Dąbrowski Z., Cybulski J., Wróbel J. T., *Polish J. Chem.*, **53**, 97 (1979).
8. Dąbrowski Z., Wróbel J. T., Cybulski J., *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **82**, 935 (1974).

Literatura uzupełniająca

2.1. Metody chromatograficzne

1. Praca zbiorowa „Technika laboratoryjna w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1958.
2. Sixma F. L. J., Wynberg H., „Metody fizyczne w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1968.
3. Opieńska-Blauth J., Kraczkowski H., Brzustkiewicz H., „Zarys chromatografii cienkowarstwowej". PWRiL, Warszawa 1971.
4. Schupp O. E. III, „Chromatografia gazowa", PWN, Warszawa 1972.
5. Krawczyk A. R., „Poradnik do ćwiczeń z chemii organicznej", wyd. Uniwersytet Warszawski, Warszawa 1978.
6. Hecker E., „Metody podziału w laboratorium chemicznym", PWN, Warszawa 1958.

2.2. Metody spektroskopowe

1. Ewing G. W., „Metody instrumentalne w analizie chemicznej", PWN, Warszawa 1967.
2. Silverstein R. M., Bassler G. C., „Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych", PWN, Warszawa 1970.
3. Kazicyna L. A., Kupletska N. B., „Metody spektroskopowe wyznaczania struktury związków organicznych", PWN, Warszawa 1974.

2.3. Spektroskopia w podczerwieni i spektroskopia ramanowska

1. Alpert N. L., Keiser W. E., Szymański H. A., „Spektroskopia w podczerwieni — teoria i praktyka", PWN, Warszawa 1974.
2. Praca zbiorowa „Zastosowanie spektrometrii w podczerwieni i widm Ramana do celów analitycznych", Zakład Narodowy Imienia Ossolińskich, wyd. PAN, Wrocław–Warszawa–Kraków–Gdańsk.
3. Gilson T. R., Hendra P. J., „Laser Raman Spectroscopy", Wiley-Interscience, London 1970.
4. „Sadtler Standard Spectra", Sadtler Research Laboratories, Inc. (katalog około 50 000 widm IR).

2.4. Spektroskopia w nadfiolecie

1. „Organic Electronic Spectral Data", Interscience Publishers Inc., New York.

2.5. Magnetyczny rezonans jądrowy i paramagnetyczny rezonans elektronowy

1. Zschunke A., „Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1976.
2. Ejchart A., Kozerski L., „Spektrometria magnetycznego rezonansu jądrowego ^{13}C, PWN, Warszawa 1981.
3. Wertz J. E., Bolton J. R., „Electron Spin Resonance. Elementary Theory and Practical Application", McGraw-Hill, New York 1972.

2.6. Spektrometria masowa

1. Johnstone R. A. W., „Spektrometria masowa w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1975.
2. Beynon J. H., Saunders R. A., Williams A. E., „The Mass Spectra of Organic Molecules", Elsevier Publishing Company 1968.
3. Porter Q. N., Baldas J., „Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", Wiley-Interscience 1971.
4. Roboz J., „Introduction to Mass Spectrometry", Interscience Publishers 1968.

2.7. Analiza rentgenostrukturalna

1. Praca zbiorowa „Zagadnienia Rentgenografii Strukturalnej", Zakład Narodowy Imienia Ossolińskich, wyd. PAN, Wrocław–Warszawa–Kraków 1968.
2. Glusker J. P., Trueblood K. N., „Zarys Rentgenofrafii Kryształów", PWN, Warszawa 1977.

2.8. Metody chilarooptyczne

1. Crabbé P., „Application de la dispersion rotatoire optique et du dichroisme circulaire optique en chimie organique", Gauthier-Villars, Paris 1968.
2. Snatzke G., „Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry", London 1967 (tłumaczenie rosyjskie, Moskwa 1970).
3. Ciardelli F., Salvadori P., „Fundamental Aspects and Recent Delelopment in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism", Heyden and Son Ltd. 1973.
4. Crabbé P., „Metody Chiralooptyczne w Chemii", PWN, Warszawa 1974.

2.9. Analiza jakościowa

1. Woliński J., Terpiński J., „Organiczna Analiza Jakościowa", PWN, Warszawa 1975.
2. Cheronis N. D., Entrikin J. B., „Identification of Organic Compounds", Interscience Publishers 1963.

Zastosowanie metod instrumentalnych w badaniach stereochemii omówiono w „Stereochemistry. Fundamental and Methods", pod red. H. B. Kagana, Vol. I „Determination of Configuration by Specrometric Methods" (IR, NMR, MS i analiza rentgenograficzna); Vol. II „Determination of Configuration by Dipole Moments, CD or ORD"; Vol. IV „Absolute Configuration of 6000 Substances", Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1977.

Rozdział 3

KONTROLA KINETYKI I PRZEBIEGU REAKCJI. KWASOWOŚĆ I ZASADOWOŚĆ ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

3.1. Stan przejściowy i produkty pośrednie w biegu reakcji 215
3.2. Badania kinetyczne przebiegu reakcji 220 3.2.1. Wyznaczanie stałej szybkości reakcji 221. 3.2.2. Ocena reaktywności związku na podstawie porównania szybkości reakcji 226. 3.2.3. Ustalanie rzędowości reakcji 228. 3.2.4. Wykorzystanie badań kinetycznych dla ustalenia mechanizmu reakcji 229. 3.2.5. Określanie kinetycznego efektu izotopowego 230
3.3. Kwasowość i zasadowość związków organicznych 232
Bibliografia 236 **Literatura uzupełniającą** 237

3.1. STAN PRZEJŚCIOWY I PRODUKTY POŚREDNIE W BIEGU REAKCJI

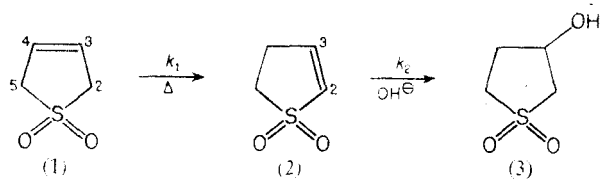
Chemia organiczna coraz bardziej staje się nauką ścisłą i coraz mniej opisową. Ten zwrot jest w dużym stopniu wynikiem stosowania ścisłych metod badania reakcji chemicznych, wśród których poważne miejsce zajmują dociekania na temat mechanizmów reakcji, oparte na kinetycznych i termodynamicznych badaniach procesów chemicznych.

Równania stechiometryczne stanowią tylko formalny zapis przemiany. Do wiadomości opartych na równaniu stechiometrycznym, charakteryzującym rodzaj i ilość substancji reagujących i produktów końcowych, dorzuca się jeszcze informację dotyczącą szybkości reakcji lub zmian energetycznych podczas jej przebiegu. Równanie stechiometryczne nie uwzględnia bowiem pełnego zapisu reakcji:

$$\text{substraty} \rightleftharpoons \text{stan przejściowy} \rightleftharpoons \text{produkty reakcji}$$

Ta niedoskonałość formy równania stechiometrycznego, dla opisu rzeczywistego przebiegu reakcji, ma swoje uzasadnienie w trudności ustalenia struktury cząsteczkowej i elektronowej stanu przejściowego. W odróżnieniu bowiem od substratów i produktów, będących na ogół związkami trwałymi, których właściwości mogą być określone eksperymentalnie, dane dotyczące stanu przejściowego pozostają w sferze hipotez. Im dokładniejsze jednak dane na temat przebiegu reakcji, tym bardziej hipotetyczna struktura stanu przejściowego zbliżona jest do rzeczywistości. Większość reakcji chemicznych nie przebiega jednoetapowo, lecz raczej jako sekwencja kolejnych przemian. Istotną sprawą jest odnalezienie etapu reakcji określającego jej szybkość. W każdym przypadku będzie to etap, dla osiągnięcia którego, układ musi pokonać najwyższą barierę energetyczną. Sposób w jaki rozpatrywany układ przekracza ten próg stanowi o mechanizmie reakcji.

Dla zilustrowania zagadnienia można się posłużyć przykładem łatwego do przeprowadzenia eksperymentu [1]. Sulfon nienasycony (1) ogrzewany w roztworze alkalicznym przechodzi w związek izomeryczny (2), który następnie ulega addycji nukleofilowej, tworząc związek (3):



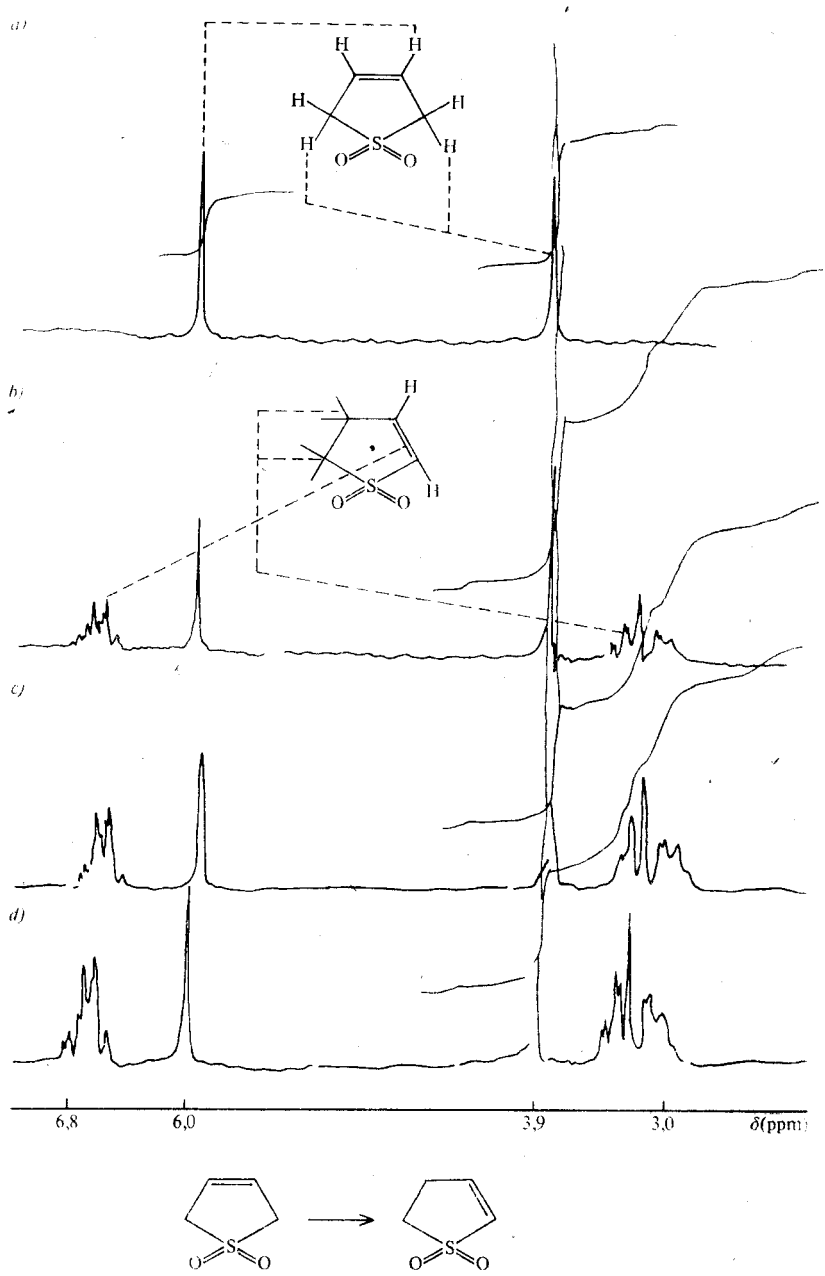
(3.1)

Ekstrakcja chloroformem pozwala na wyodrębnienie mieszaniny izomerów (1) i (2) ze środowiska reakcji. Pobierając próbki w określonych odstępach czasu i ustalając skład procentowy izomerów w mieszaninie poreakcyjnej, na podstawie stosunku względnej intensywności sygnałów protonów 3,4 i 2,5 izomeru (1) oraz protonów 2,3 i 4,5 izomeru (2) w widmie PMR, określa się etap decydujący o szybkości reakcji (rys. 3.1). W omawianym przypadku zwiększające się stężenie izomeru (2) świadczy o tym, że $k_1 > k_2$, tj. szybkość izomeryzacji przewyższa szybkość addycji. Stwierdzenie takie przybliża zrozumienie przebiegu reakcji, ale jest jeszcze dalekie od wyjaśnienia przyczyn, które tym biegiem kierują.

Bieg reakcji chemicznej można przedstawić tak jak na rys. 3.2, gdzie oś odciętych jest osią obrazującą postęp reakcji. Ruch w kierunku od lewej do prawej odpowiada przebiegowi reakcji. Ażeby zaszła przemiana $A + B \rightarrow C$, układ musi przejść przez maksimum swobodnej entalpii aktywacji ΔG^*, której wartość odpowiada różnicy swobodnych entalpii substratów i stanu przejściowego i związana jest ze szczególną konfiguracją stanu przejściowego AB^*. Ten skok energetyczny uzależniony jest od entalpii aktywacji ΔH^* i od entropii aktywacji ΔS^*

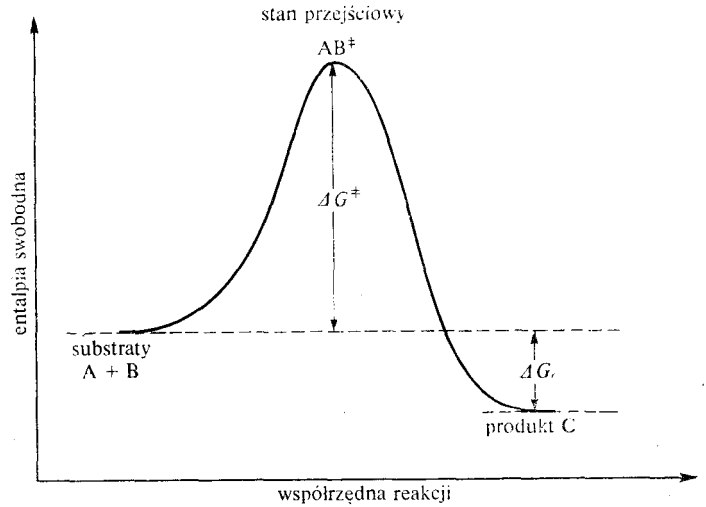
$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^* \tag{3.2}$$

przy czym entalpia aktywacji zależy od siły wiązań (odpychania powłok elektronowych) a entropia aktywacji od swobody ruchów atomowych, a więc od efektów sterycznych. Maksimum energii przypada na moment zetknięcia się powłok elektronowych zderzających się cząsteczek. Swobodna entalpia reakcji ΔG_r stanowi różnicę swobodnych entalpii substratów i produktu na drodze, o minimalnej energii, prowadzącej od układu A + B do C. Dla każdego etapu reakcji konfiguracja cząsteczkowa w punkcie o najwyższej energii nosi nazwę *stanu przejściowego* (TS). Powstająca cząsteczka zwana jest *zespołem* lub *kompleksem aktywnym*. Na rysunku 3.3 przedstawiono diagram reakcji aromatycznego podstawienia elektrofilowego. Krzywa charakteryzuje się dwoma garbami, odpowiadającymi dwóm kolejnym stanom przejściowym, oddzielonymi doliną, przypadającą na obniżenie energii związanej z osiągnięciem stanu pośredniego (IS), czyli z wytworzeniem produktu pośredniego. Produkt pośredni różni się od stanu przejściowego nieco większą trwałością. Można jednak rozpatrywać stan przejściowy jako zbliżony, przy małej różnicy swobodnych entalpii, pod względem konfiguracji cząsteczkowej i elektronowej do struktury produktu pośredniego. Takie uogólnienie jest treścią postulatu Hammonda, na którego poparcie dostarczono wiele danych eksperymentalnych [2]. Tylko w nielicznych przypadkach produkty pośrednie udaje się wykryć za pomocą szybkich metod analitycznych lub wyodrębnić. Możliwość wykrycia lub wyodrębnienia produktu pośredniego jest uzależniona od różnicy energii pomiędzy stanem przejściowym a produktem pośrednim, wyobrażoną głębokością

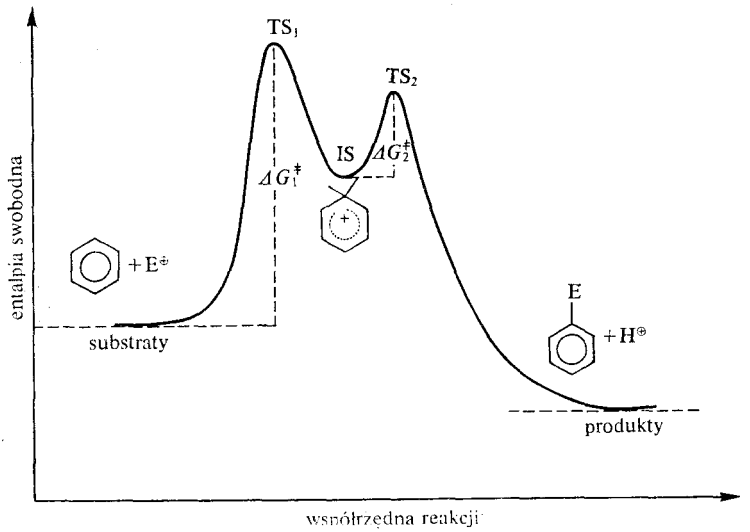


Rys. 3.1. Bieg reakcji śledzony za pomocą widm PMR: *a*) widmo 1,1-ditlenku 2,5-dihydrotiofenu, *b*) widmo mieszaniny poreakcyjnej po 10 min, *c*) widmo mieszaniny poreakcyjnej po 40 min, *d*) widmo mieszaniny poreakcyjnej po 60 min

doliny oddzielającej dwa garby na krzywej, pokazanej na rys. 3.3. Gdy różnica ta jest zbyt mała, możliwość wyodrębnienia lub wykrycia zanika, a dla produktu pośredniego przyjmuje się strukturę hipotetyczną. Niekiedy w wyniku reakcji tworzy się produkt mniej trwały termodynamicznie. Prawdopodobieństwo powstania produktu kontroli kine-



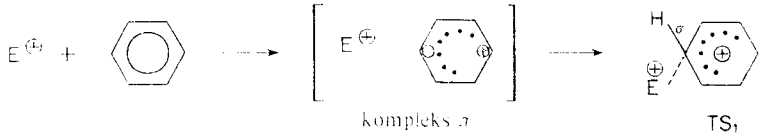
Rys. 3.2. Zmiany energetyczne podczas biegu reakcji A+B→C



Rys. 3.3. Zmiany energetyczne podczas biegu reakcji aromatycznego podstawienia elektrofilowego

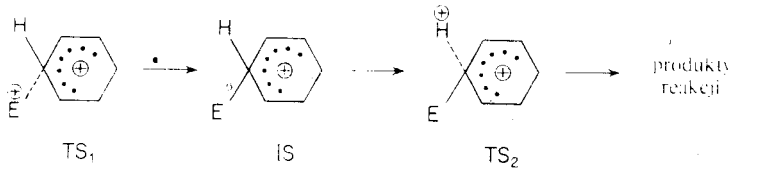
tycznej jest tym większe, im bardziej jego struktura jest zbliżona do struktury produktu pośredniego lub stanu przejściowego (por. rozdz. 10 i 19). Zmianom strukturalnym i elektronowym, opisanym równaniami 3.3 i 3.4, odpowiadają kolejne punkty TS_1, IS, TS_2 (rys. 3.3). Gdy czynnik elektrofilowy $E^{\oplus}$ ($NO_2^{\oplus}$) zbliża się do benzenu, cząsteczka benzenu ulega polaryzacji, co umożliwia utworzenie wiązania cząstkowego z najbardziej elek-

tronowo nasyconym atomem węgla. Wymaga to nakładu energii (swobodna entalpia aktywacji) i prowadzi do pierwszego stanu przejściowego TS_1, jeżeli nie uwzględniać zmian energetycznych związanych z utworzeniem kompleksu π:



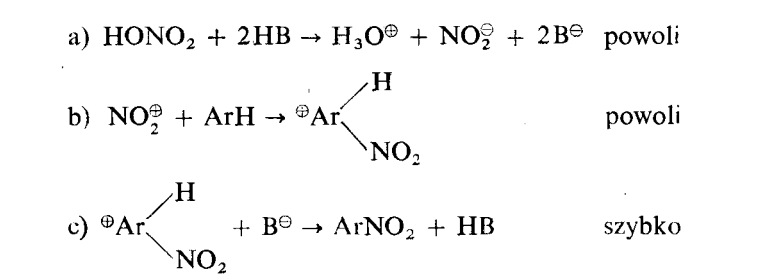
(3.3)

Wytworzenie produktu pośredniego — (IS) — następuje, gdy wiązanie E—C stanie się rzeczywistym wiązaniem σ, po czym układ przechodzi do drugiego stanu przejściowego TS_2:



(3.4)

Gdy podstawnik jest już obecny w pierścieniu benzenowym, swobodna entalpia aktywacji różni się od swobodnej entalpii aktywacji układu niepodstawionego i jest zależna od gęstości elektronowej w pierścieniu benzenowym. Stabilność produktu pośredniego zwiększają te podstawniki, które rozpraszają ładunek dodatni wskutek uwalniania elektronów. W przypadku aniliny i fenolu podstawienie elektrofilowe przebiega łatwiej niż podstawienie elektrofilowe benzenu i odwrotnie, podstawienie elektrofilowe jest utrudnione, gdy substratem jest chlorobenzen. Wielkość $\Delta G_1^{\neq}$ rzutuje na szybkość reakcji i łatwość z jaką osiąga się stan pośredni, natomiast $\Delta G_2^{\neq}$ odpowiada energii przejścia do produktu końcowego i przedstawiona jest małym garbem na krzywej. Całościowemu przebiegowi reakcji nitrowania odpowiada następująca sekwencja przemian dokonujących się ze zróżnicowaną szybkością:



(3.5)

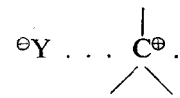
(HB — silny kwas, $B^{\ominus}$ — zasada)

Reakcja nitrowania reaktywnych węglowodorów aromatycznych, prowadzona w kwasie octowym, staje się reakcją zerowego rzędu, której szybkość nie zależy od stężenia reagentów, ponieważ etapem limitującym szybkość jest etap (a), polegający na wytworzeniu czynnika elektrofilowego, czyli jonu $NO_2^{\oplus}$. Natomiast w przypadku mniej reaktywnych pochodnych benzenu szybkość reakcji może być określana etapem (b). Tak więc, niezależnie od wspólnego wszystkim reakcjom nitrowania związków aromatycznych mechanizmu podstawienia elektrofilowego, szybkość tej reakcji jest różna i zależna od składu mieszaniny nitrującej, stężenia jej składników, a także od reaktywności związku wyjściowego.

Szybkość dwucząsteczkowej reakcji podstawienia nukleofilowego

$$X + R{-}Y \rightarrow R{-}X + Y \tag{3.6}$$

w której X jest nukleofilem, Y — grupą opuszczającą, a R—Y — substratem reakcji, zależna jest od charakteru nukleofilu X, od charakteru grupy opuszczającej Y i od rodzaju centrum elektrofilowego R, pomijając rolę rozpuszczalnika i innych czynników dodatkowych. Zależność ta staje się zrozumiała, gdy za uprzywilejowaną strukturę stanu przejściowego dla tego typu reakcji przyjmie się strukturę, w której nadchodzący nukleofil, grupa opuszczająca i atom stanowiący centrum reakcji leżą na jednej prostej:



Swobodna entalpia aktywacji $\Delta G^{\neq}$ dla tego typu reakcji uzależniona jest od efektów elektrostatycznego przyciągania i odpychania oddziałujących w czasie zbliżania się nukleofilu z jego wolną parą elektronową do zubożonego w elektrony centrum reakcji. Czynnik steryczny może utrudniać lub nawet udaremnić osiągnięcie uprzywilejowanej struktury stanu przejściowego. Reakcje dwucząsteczkowego podstawienia nukleofilowego mogą być charakteryzowane krzywymi, przedstawionymi na rys. 3.2 lub 3.3. Gdy centrum reakcji stanowi atom węgla w chlorowcoalkanach lub atom tlenu w nadtlenkach, praktycznie przebieg reakcji charakteryzuje pojedyncze maksimum, jak na rys. 3.2. W przypadku karbonylowego atomu węgla, posiadającego orbital zdolny do utworzenia wiązania, reakcja może przebiegać poprzez produkt pośredni, a jej przebieg ilustruje diagram przedstawiony na rys. 3.3. Podobny przebieg może towarzyszyć podstawieniu nukleofilowemu na atomie siarki, fosforu lub krzemu. W tym przypadku niezapełniony orbital *d* umożliwia utworzenie jednoczesnego wiązania ze zbliżającym się nukleofilem i grupą opuszczającą, prowadząc do konfiguracji stanu przejściowego o strukturze dwupiramidy trygonalnej. Stabilizacja z udziałem orbitalu *d* nie jest jednak równoznaczna z możliwością wyodrębnienia produktu pośredniego. Aby to było możliwe, musiałaby wystąpić znaczna różnica energii, odpowiadająca punktom TS_1 i IS na krzywej (rys. 3.3). Gdy zagłębienie między garbami ulega zmniejszeniu, zanika możliwość określenia, czy przebieg reakcji charakteryzowany jest diagramem na rys. 3.2, czy 3.3.

Rola kinetyki w wyjaśnianiu przebiegu reakcji polega na rejestrowaniu danych wynikających ze śledzenia eksperymentu w czasie, a porównanie tych danych dla szeregu reakcji pozwala na bardziej wnikliwy opis, przybliżający do ustalenia mechanizmu.

3.2. BADANIA KINETYCZNE PRZEBIEGU REAKCJI

Dla reakcji nieodwracalnej, przebiegającej w stałej temperaturze, bez zmian objętości i ilościowo wg równania sumarycznego

$$A + B + \ldots \rightarrow Y + Z + \ldots \tag{3.7}$$

szybkość reakcji jest definiowana zmianą stężenia substratów lub produktów w czasie *t*

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = \frac{d[Y]}{dt} = \frac{d[Z]}{dt} \tag{3.8}$$

gdzie $-\frac{d[A]}{dt}$ i $-\frac{d[B]}{dt}$ oznacza szybkość zanikania substratów A i B o stężeniach [A] i [B]; $\frac{d[Y]}{dt}$ i $\frac{d[Z]}{dt}$ oznacza szybkość powstawania produktów Y, Z o stężeniach [Y] i [Z].

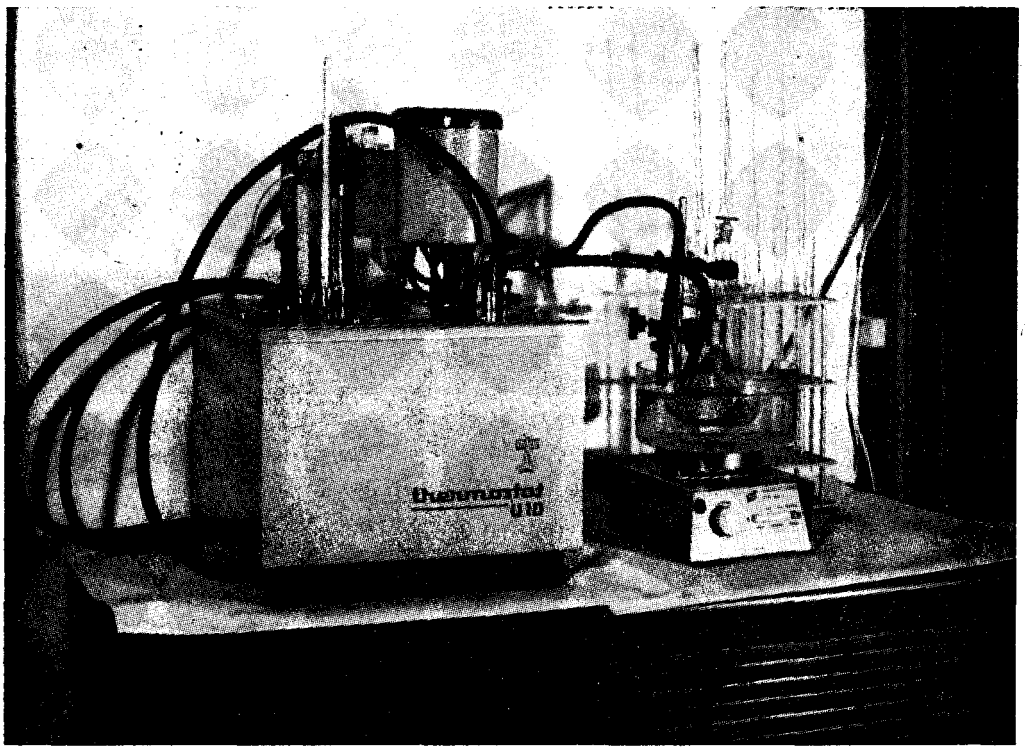
Empiryczne równanie szybkości reakcji wyraża się wzorem:

$$v = k[A]^{\alpha}[B]^{\beta} \tag{3.9}$$

w którym k jest stałą szybkości reakcji, a sumę wykładników potęgowych $n = \alpha+\beta$ definiuje się jako rząd reakcji.

3.2.1. Wyznaczanie stałej szybkości reakcji

Eksperymentalne wyznaczenie stałej szybkości reakcji polega na analitycznym oznaczaniu zmniejszania się stężenia substratów lub zwiększania się stężenia produktów w jednostce czasu, w stałej temperaturze. Do tego celu wygodne jest stosowanie urządzenia przedstawionego na rys. 3.4. Wykorzystanie danych analitycznych, w celu obliczenia stałej szybkości reakcji w praktyce, umożliwia scałkowana postać równania kinetycznego. Jeżeli początkowe stężenia substratów A i B zmaleją o jednakową wartość x po czasie t, to odpowiednio stężenia [A] i [B] w równaniu 3.9 można zastąpić wyrażeniem $(a-x)$ i $(b-x)$, oznaczającym stężenie tych substratów w czasie t.



Rys. 3.4. Zestaw termostatujący do badania kinetyki reakcji

Dla reakcji zerowego rzędu ($n = 0$) szybkość reakcji jest stała i niezależna od stężenia reagentów, a scalkowane równanie kinetyczne ma postać:

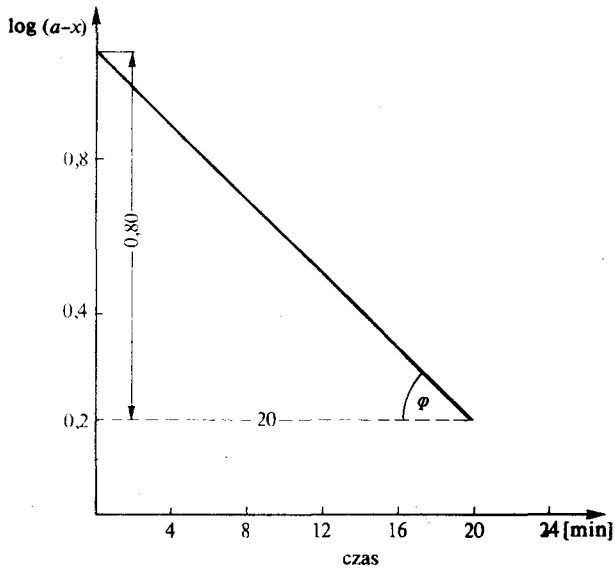
$$kt = x \tag{3.10}$$

natomiast dla reakcji pierwszego rzędu ($n = 1$)

$$kt = \ln \frac{a}{a-x} = 2{,}303 \log \frac{a}{a-x} \tag{3.11}$$

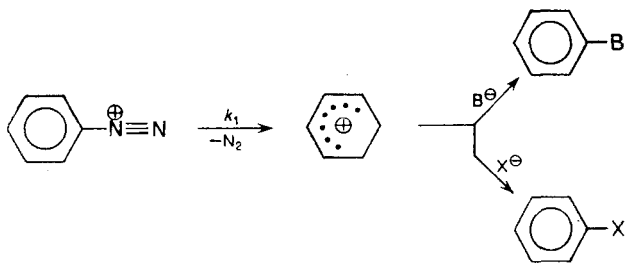
gdzie wartość k wyraża się w jednostkach czasu $^{-1}$.

Stałą szybkości reakcji pierwszego rzędu można również wyznaczyć graficznie, na podstawie nachylenia prostej (tgφ), przedstawiającej zależność log $(a-x)$ od czasu t (rys. 3.5). Ostatni punkt na prostej powinien odpowiadać $t = \infty$, tj. momentowi całkowitego wyczerpania substratu A.



Rys. 3.5. Graficzne wyznaczanie stałej szybkości reakcji pierwszego rzędu: $k = 2{,}303 \times$ nachylenie $= 2{,}303 \times 0{,}04 = 0{,}092$ min^{-1}

W celu praktycznego zaznajomienia się z wyznaczaniem stałej szybkości reakcji pierwszego rzędu można wykorzystać reakcję hydrolizy jonu benzenodiazoniowego, która w środowisku kwaśnym przebiega zgodnie z mechanizmem S_N1. Etapem określającym szybkość reakcji jest etap tworzenia jonu fenylowego, który następnie w przybliżeniu z tą samą szybkością reaguje z rozpuszczalnikiem HB lub z nukleofilem X, zgodnie z równaniem:



(3.12)

Reakcję tę należy prowadzić w stałej temperaturze, w zakresie od 35 do 50°C (powyżej temp. 50°C — bardzo szybki przebieg reakcji powoduje znaczne błędy w pomiarach czasu i temperatury, poniżej temp. 35°C — zbyt powolny bieg reakcji niekorzystnie wydłuża czas pomiarów). Kontrolę kinetyki hydrolizy jonu benzenodiazoniowego można oprzeć na pomiarze objętości wydzielającego się azotu [3], lub na spektrofotometrycznym oznaczeniu ilości nieprzereagowanego jonu benzenodiazoniowego, wykorzystując pomiary absorbancji przy 295 nm ($\varepsilon_{295} = 1800$). Najkorzystniejsze jest zastosowanie metody opartej na sprzęganiu nieprzereagowanego jonu benzenodiazoniowego z solą disodową kwasu 2-naftolo-3,6-disulfonowego. Powstający związek azowy absorbuje w części widzialnej ($\lambda_{max} = 490$ nm, $\varepsilon = 2{,}5 \cdot 10^4$), co pozwala na wykorzystanie nieskomplikowanego spektrofotometru lub kolorymętru. Sprzęganie przerywa reakcję hydrolizy i umożliwia dokonanie pomiarów po skompletowaniu próbek, bez konieczności stosowania kuwet termostatowanych [4].

Dla reakcji drugiego rzędu ($n = 2$) przebiegającej wg schematu:

$$A + B \rightarrow \text{produkty reakcji}$$

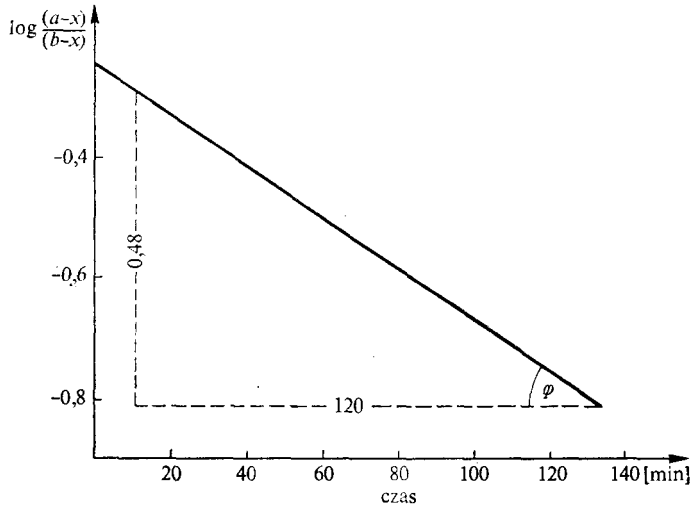
w przypadku gdy jedna cząsteczka A reaguje z jedną cząsteczką B, równanie szybkości reakcji po scałkowaniu wyraża się następująco:

$$kt(a-b) = \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)} \tag{3.13}$$

lub

$$kt = \frac{x}{a(a-x)} \tag{3.14}$$

gdy początkowe stężenia obu reagentów są równe. Wartość k wyznacza się z odpowiednich równań lub graficznie, jak to przedstawiono na rys. 3.6. Stała szybkości reakcji drugiego rzędu ma wymiar $dm^3\ mol^{-1}s^{-1}$.



Rys. 3.6. Graficzne wyznaczanie stałej szybkości reakcji drugiego rzędu:

$$k = \frac{2{,}303 \times \text{nachylenie}}{a-b} = \frac{2{,}303 \times 0{,}004}{0{,}500-0{,}455} = 0{,}20\ dm^3\ mol^{-1}\ min^{-1}$$

przy $a = 0{,}5000$ mol/dm^3, $b = 0{,}455$ mol/dm^3

W celu praktycznego wyznaczenia stałej szybkości reakcji drugiego rzędu można kontrolować kinetycznie przebieg reakcji jodku metylu z etanolanem sodowym w bezwodnym alkoholu etylowym:

$$CH_3CH_2O^{\ominus} + CH_3I \rightarrow CH_3OCH_2CH_3 + I^{\ominus} \qquad (3.15)$$

Reakcja ta stanowi przykład dwucząsteczkowego podstawienia nukleofilowego i zgodnie z tym odpowiada jej mechanizm S_N2, a więc kinetyka drugiego rzędu. Przebieg reakcji kontroluje się oznaczając zmianę stężenia zasady w określonych odstępach czasu. Do odmierzonej ilości jodku metylu dodaje się określoną objętość mianowanego roztworu etanolanu sodowego, utrzymując stałą temperaturę (20–25°C). W określonych odstępach czasu pobiera się próbki roztworu, przenosi do kolbki zawierającej pokruszony lód (dla zahamowania dalszego przebiegu reakcji) i odmiareczkowuje nadmiar zasady mianowanym

Tabela 3.1

Tabelaryczne zestawienie wyników kontroli kinetycznej reakcji drugiego rzędu

Czas	x	$a-x$	$b-x$	$\frac{b-x}{a-x}$	$\log\frac{b-x}{a-x}$	k
min	mol/dm³	mol/dm³	mol/dm³			dm³mol⁻¹min⁻¹

x — różnica stężenia substratu w czasie $t = 0$ i t.
a — stężenie jednego substratu w czasie $t = 0$.
b — stężenie drugiego substratu w czasie $t = 0$.

roztworem kwasu nadchlorowego wobec fenoloftaleiny. Dane z pomiarów tabelaryzuje się według wzoru podanego w tab. 3.1. Dla każdego pomiaru można obliczyć stałą k posługując się wzorem:

$$k = \frac{2{,}303}{(a-b)t} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)} \qquad (3.16)$$

lub też wyznaczyć k graficznie.

Praktycznie pomiar stałej szybkości reakcji sprowadza się do następujących czynności:

1) oznaczenia początkowego stężenia substratów,
2) utrzymania stałej temperatury pomiaru w czasie prowadzenia reakcji,
3) pobierania próbek o ściśle określonej objętości,
4) zanotowania dokładnego czasu pobierania próbki,
5) określenia malejącego stężenia substratów lub wzrastającego stężenia produktu w pobranych próbkach,
6) stabelaryzowania danych,
7) graficznego przedstawienia zależności zmian stężenia reagentów od czasu t,
8) obliczenia stałej k metodą graficzną lub z odpowiednich równań.

Istotne znaczenie ma zahamowanie biegu reakcji w pobranej próbce. Sprawę tę rozwiązuje się zależnie od typu reakcji i charakteru substratów. Na przykład przy hydrolizie estrów, pobraną próbkę można wylać natychmiast do określonej objętości mianowanego roztworu kwasu. Zobojętnienie nadmiaru zasady hamuje proces hydrolizy. Jeżeli reakcja prowadzona jest w temperaturze poniżej 20°C, można pominąć proces hydrolizy kwasowej.

Wyznaczanie stałej szybkości reakcji, na podstawie zmian stężenia substancji reagujących, wymaga odpowiedniego doboru metody analitycznej. Wybór metody w dużym stopniu uzależniony jest od szybkości procesu. Często w badaniach kinetycznych stosuje się metody magnetycznego rezonansu jądrowego lub paramagnetycznego rezonansu elektronowego, pozwalające niejednokrotnie na śledzenie reakcji w trakcie jej trwania. Spośród metod konwencjonalnych, wykorzystywanych dla analizy procesów zachodzących z umiarkowaną szybkością, najczęściej stosuje się:

1) analizę miareczkową,
2) spektrofotometrię,
3) dylatometrię,
4) pomiar ciśnienia gazu wywiązywanego w reakcji,
5) pomiar skręcalności roztworu.

Jeżeli w czasie reakcji oznacza się zmiany stężenia metodą fizykochemiczną, np. z odczytów absorbancji przy wybranej długości fali, można wtedy posłużyć się przygotowaną wcześniej krzywą wzorcową, przedstawiającą zależność absorbancji lub jej logarytmu od stężenia związku oznaczanego (por. rys. 2.4). Można też mierzoną wielkość fizyczną (λ), proporcjonalną do stężenia, wykorzystać bezpośrednio do oznaczania stałej szybkości reakcji, dla reakcji pierwszego rzędu, posługując się wzorem:

$$kt = 2{,}303 \log \frac{\lambda_\infty - \lambda}{\lambda_\infty - \lambda_0} \tag{3.17}$$

w którym λ_∞ jest mierzoną wielkością fizyczną w czasie $t = \infty$ przy stężeniu $(a-x) = 0$; λ odnosi się do czasu t; λ_0 odpowiada początkowi reakcji przy $t = 0$. Uzyskuje się prostoliniowy wykres zależności $\log(\lambda_\infty - \lambda)$ od czasu t.

Stałą szybkości reakcji można również wyznaczyć z dwóch punktów i wówczas:

$$k = \frac{2{,}303}{(t_2 - t_1)} \log \frac{\lambda_\infty - \lambda_1}{\lambda_\infty - \lambda_2} \tag{3.18}$$

Dla reakcji drugiego rzędu, zastępując w równaniu 3.14 stężenie substratu A proporcjonalną wielkością λ, otrzymuje się równanie:

$$kt = \frac{1}{a} \frac{\lambda - \lambda_0}{\lambda_\infty - \lambda} \tag{3.19}$$

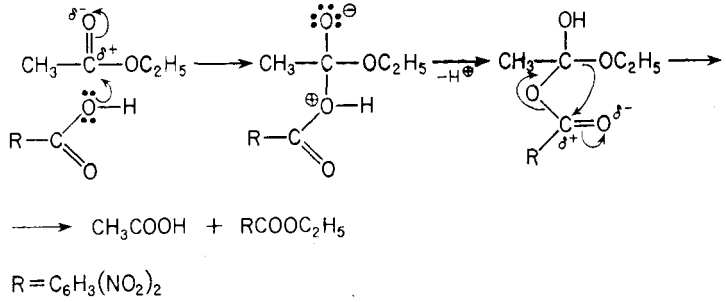
Wykres zależności $(\lambda - \lambda_0)/(\lambda_\infty - \lambda)$ od czasu t daje linię prostą. W tym przypadku, w odróżnieniu od reakcji pierwszego rzędu, dla wyznaczenia stałej k niezbędna jest znajomość stężenia początkowego a.

Dokładność uzyskiwanych wyników zwiększa się, jeżeli do wykreślenia odpowiednich prostych wykorzysta się dużą ilość punktów, odpowiadających uzyskanym wartościom eksperymentalnym.

3.2.2. Ocena reaktywności związku na podstawie porównania szybkości reakcji

Wyznaczanie stałej szybkości reakcji jest często wykorzystywane do porównywania reaktywności związków, do wyjaśnienia zależności między budową związku a jego reaktywnością, a także do ustalenia dogodnych warunków przebiegu reakcji. Podany poniżej przykład dobrze ilustruje zagadnienie wpływu podstawników na szybkość reakcji. Dla porównania reaktywności nie zawsze jest konieczne wyznaczanie poszczególnych stałych szybkości, niekiedy wystarcza oznaczenie stężenia poszczególnych reagentów w określonym czasie *t*.

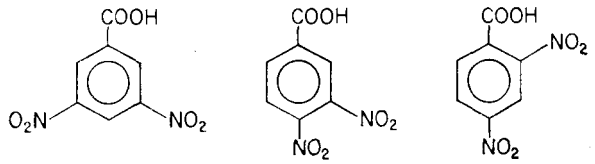
Estry kwasów karboksylowych w obecności niewielkich ilości mocnych kwasów ulegają dość łatwo acydolizie. Działając octanem etylu na kwas dinitrobenzoesowy w obecności śladów kwasu siarkowego można obok kwasu octowego otrzymać ester etylowy kwasu dinitrobenzoesowego:



$\longrightarrow CH_3COOH + RCOOC_2H_5$

$R = C_6H_3(NO_2)_2$

Jeżeli reakcję prowadzi się dla trzech kwasów dinitrobenzoesowych



w identycznych warunkach i w tym samym czasie, to można łatwo ocenić wpływ podstawników na reaktywność omawianych izomerów. Szybkość reakcji jest różna i zależna od rozmieszczenia podstawników w pierścieniu aromatycznym. Reakcja jest prawie całkowicie hamowana przez podstawnik w położeniu *orto*.

Sposób postępowania: do 0,001 mola cząsteczek odpowiedniego kwasu dinitrobenzoesowego (0,21 g) i 1 cm^3 octanu etylu dodaje się jedną kroplę stężonego kwasu siarkowego i po umieszczeniu w łaźni doprowadzonej do stałej temp. 65–80°C ogrzewa przez 30 min pod chłodnicą zwrotną, stosując mieszadło magnetyczne. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę przenosi się do rozdzielacza, wypłukując kilkakrotnie kolbkę eterem dietylowym. Mieszaninę zobojętnia się ostrożnie 5%-owym roztworem węglanu sodowego, oddziela warstwę wodną, a warstwę eterową przemywa dwukrotnie wodą. Ekstrakt eterowy suszy się w ciągu 30 min bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i usuwa rozpuszczalnik, stosując wyparkę obrotową. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości chloroformu, przenosi ilościowo do kolbki miarowej i po uzupełnieniu chloroformem do

określonej objętości, odmierzoną ilość roztworu chloroformowego poddaje się analizie w chromatografie gazowym.

Dla zachowania stałych warunków pomiaru reakcję można prowadzić jednocześnie dla mieszaniny trzech izomerycznych kwasów, zachowując równe stosunki ilościowe. Jeżeli dysponuje się wcześniej sporządzonym chromatogramem wzorcowym estrów etylowych trzech izomerycznych kwasów dinitrobenzoesowych, z pomiarów powierzchni pików oblicza się ilości uzyskanych estrów i ocenia stopień przereagowania odpowiednich kwasów. Zadowalające warunki rozdzielania estrów uzyskuje się stosując kolumnę z zawartością 3% Se-30/chromosorb W i temp. 197–245°C.

Wpływ struktury grupy alkilowej na szybkość reakcji można prześledzić kontrolując kinetycznie reakcję izomerycznych alkoholi butylowych z bezwodnikiem octowym:

$$CH_3CH_2CH_2CH_2OH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{k_1} CH_3CH_2CH_2CH_2OCOCH_3 + CH_3COOH$$

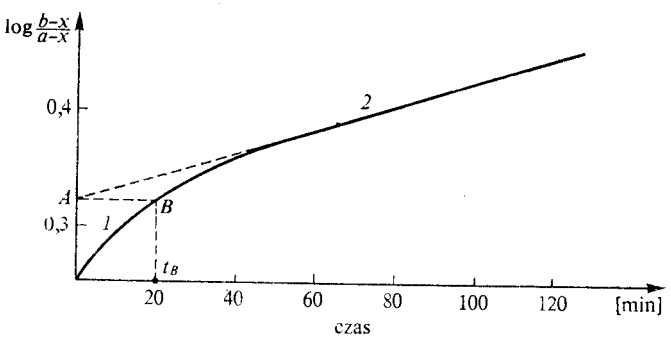
$$k_1 = 5{,}68 \times 10^{-2}\,dm^3mol^{-1}min^{-1};\ \text{temp. } 25{,}5°C$$

$$\begin{matrix} CH_3CH_2 \\ \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CHOH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{k_2} \begin{matrix} CH_3CH_2 \\ \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CHOCOCH_3 + CH_3COOH$$

$$k_2 = 4{,}58 \times 10^{-3}\,dm^3mol^{-1}min^{-1};\ \text{temp. } 25{,}5°C$$

Jest to reakcja drugiego rzędu, a jej szybkość zależy od rzędowości alkoholu. Przedstawione przykłady potwierdzają tezę, że przy tym samym mechanizmie szybkość reakcji zależna jest także od elektronowych i sterycznych efektów podstawnika.

Dla mieszaniny alkoholi *n*- i *sec*-butylowego kontrolę kinetyczną prowadzi się oznaczając stężenie kwasu octowego przez miareczkowanie pobranych próbek mianowanym roztworem zasady. Postępowanie opiera się na zastosowaniu konwencjonalnego wykresu dla reakcji drugiego rzędu. Wykres $\log(b-x)/(a-x)$ w stosunku do czasu t daje linię prostą. Jeżeli jednocześnie obok siebie przebiegają dwie reakcje drugiego rzędu, to otrzy-



Rys. 3.7. Krzywa szybkości reakcji mieszaniny alkoholi butylowych z bezwodnikiem octowym

muje się wykres przedstawiony na rys. 3.7. Linię (*2*), odpowiadającą mniej reaktywnemu alkoholowi, ekstrapoluje się do punktu A w czasie $t = 0$. Równolegle do osi czasu prowadzi się linię AB. Odczytuje się czas t_B odpowiadający punktowi B na linii (*1*). Obliczone dla czasu t_B stężenie alkoholu odpowiada stężeniu bardziej reaktywnego alkoholu w mieszaninie, który w tym czasie przereagował [5, 6].

3.2.3. Ustalanie rzędowości reakcji

Określenie nieznanego rzędu reakcji wymaga ustalenia rzędowości w stosunku do każdej substancji reagującej, gdyż dopiero suma rzędów reakcji w stosunku do każdego z substratów daje całkowity rząd reakcji (patrz wzór 3.9). Potwierdzeniem właściwie ustalonej rzędowości jest uzyskanie prostoliniowej zależności zmian stężenia od czasu, zgodnie z wykresem odpowiednim dla reakcji określonego rzędu.

Jednym ze sposobów ustalania rzędowości reakcji jest prowadzenie reakcji przy różnych stężeniach reagentów i ocena wpływu zmiany stężenia na szybkość reakcji. Rzędowość reakcji nie zawsze pokrywa się z cząsteczkowością określoną równaniem stechiometrycznym. Ponadto w niektórych przypadkach zmiany stężenia jednego z reagentów mogą być pominięte.

Na przykład reakcja hydrolizy octanu etylu

$$CH_3COOC_2H_5 + H_2O \rightarrow CH_3COOH + C_2H_5OH$$

może być w zależności od warunków rozpatrywana jako reakcja pierwszego lub drugiego rzędu, a jej szybkość określona równaniami:

$$v = k\,[CH_3COOC_2H_5] \tag{3.20}$$

lub

$$v = k\,[CH_3COOC_2H_5]\,[H_2O] \tag{3.21}$$

Jeżeli reakcję prowadzi się w roztworze wodnym, a więc przy dużym nadmiarze wody, to praktycznie stężenie H_2O nie ulega zmianie i hydrolizę octanu etylu można traktować jako reakcję pierwszego rzędu (pseudopierwszorzędową), której szybkość określa równanie 3.20. Po zmianie rozpuszczalnika i przy małej ilości wody szybkość reakcji określa równanie 3.21. Szybkość reakcji zależna jest wtedy od stężenia obu reagentów.

Dla zilustrowania metody ustalania rzędowości reakcji można się posłużyć przykładem opracowanym przez Doyle'a [7], opartym na badaniu kinetyki reakcji utleniania alkoholu benzylowego przy użyciu soli cerowej. Stosując sól ceru (IV) jako czynnik utleniający alkohol, można przebieg reakcji łatwo kontrolować kolorymetrycznie, ponieważ barwna sól ceru (IV) przechodzi w bezbarwny związek ceru (III):

$$C_6H_5CH_2OH + 2\,Ce\,(IV) \rightarrow C_6H_5COH + 2\,Ce\,(III) + 2H^{\oplus}$$

Szybkość redukcji Ce(IV) do Ce(III) określa równanie:

$$\frac{-d[Ce(IV)]}{dt} = k[Ce(IV)]^{\alpha}[ROH]^{\beta} \tag{3.22}$$

Utrzymując stężenie alkoholu znacznie przewyższające stężenie Ce(IV), określa się pseudorzędowość reakcji w odniesieniu do Ce(IV):

$$\frac{-d[Ce(IV)]}{dt} = k'[Ce(IV)]^{\alpha} \tag{3.23}$$

gdzie $k' = k[ROH]^{\beta}$. Powtarzając reakcję przy innym stężeniu alkoholu benzylowego określa się rząd reakcji w stosunku do alkoholu. Wyniki potwierdzają pierwszorzędową zależność zarówno dla alkoholu benzylowego jak i ceru (IV) i pozwalają na obliczenie stałej szybkości reakcji, wynoszącej $2{,}0 \cdot 10^{-3}$ dm^3 mol^{-1}s^{-1}.

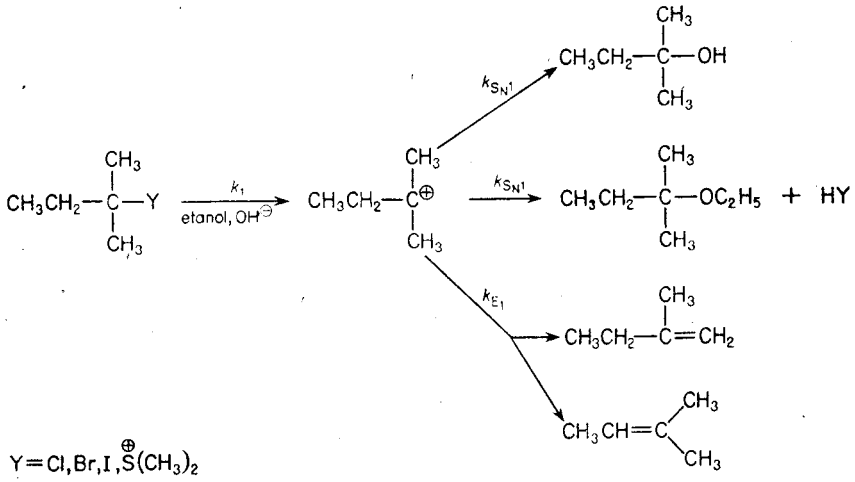
3.2.4. Wykorzystanie badań kinetycznych dla ustalenia mechanizmu reakcji

Stwierdzenie, że reakcja trzeciorzędowych chlorowcoalkanów z jonami $OH^{\ominus}$ w wodnym roztworze etanolu jest reakcją pierwszego rzędu w odniesieniu do chlorowcoalkanu a rzędu zerowego w stosunku do jonów $OH^{\ominus}$, pozwoliło na określenie mechanizmu tej reakcji, jako reakcji jednocząsteczkowego podstawienia nukleofilowego S_N1:

$$\begin{aligned} &\text{a)}\ R{-}Y \rightarrow R^+ + Y^- \quad \text{(powoli)} \\ &\text{b)}\ R^+ + OH^- \rightarrow ROH \quad \text{(szybko)} \end{aligned} \tag{3.24}$$

Ustalono, że jest to reakcja dwuetapowa, przy czym etapem określającym szybkość jest proces jonizacji chlorowcoalkanu, tj. heterolizy wiązania C—chlorowiec (a). Drugi etap (b), polegający na reakcji utworzonego karbokationu z nukleofilem, przebiega z dużą szybkością. Dokładny pomiar stałej szybkości reakcji podstawienia jest utrudniony ze względu na równoległy przebieg reakcji towarzyszących, tj. reakcji eliminacji, w której rozmaitość produktów zależna jest od budowy łańcucha alkilowego, oraz konkurencyjnej w stosunku do tworzenia alkoholu reakcji etoksylowania.

W uproszczeniu można przyjąć, że eksperymentalnie wyznaczona stała szybkości określa proces jonizacji, z reguły bowiem równanie kinetyczne nie dostarcza informacji co do zdarzeń następujących po etapie określającym szybkość. Mechanizmy S_N1 i E1 mają jeden wspólny, powolny etap i choć szybkość jest różna, to obydwie te reakcje są reakcjami jonu karboniowego. Tezę tę potwierdza stosunek ilości produktów solwolizy do ilości produktów eliminacji, niezależny od charakteru grupy opuszczającej, oraz stałość proporcji izomerycznych alkenów. W przypadku chlorowcopochodnych *tert*-pentylowych i soli *tert*-pentylosulfoniowej produkty eliminacji stanowią około 30%, z czego około 80% przypada na 2-metylo-2-buten a reszta na 2-metylobuten. Stosunek wydajności procesu eliminacji do wydajności reakcji S_N1 jest zależny zarówno od efektów sterycznych jak i elektronowych. Czynnik elektronowy ma prawdopodobnie znaczenie decydujące, ponieważ podczas solwolizy trzeciorzędowych chlorowcopochodnych pentylowych (równ. 3.25)

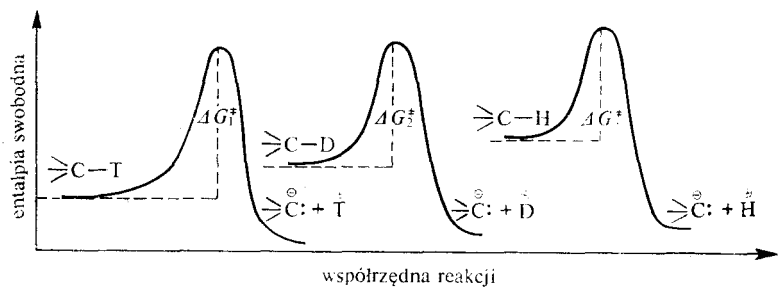


(3.25)

tworzy się więcej alkenów niż w przypadku chlorku *tert*-butylowego (16%). Silniej zaznaczony ładunek dodatni na trzeciorzędowym atomie węgla w karbokationie pentylowym w większym stopniu sprzyja oderwaniu protonu i stabilizacji układu, niż ma to miejsce w karbokationie *tert*-butylowym. Reakcje solwolizy pochodnych *tert*-pentylowych można kontrolować kinetycznie, oznaczając zwiększające się stężenie chlorowcowodoru, natomiast jakość i ilość powstających produktów można określić metodą chromatografii gazowej [8, 9, 10, 11].

3.2.5. Określanie kinetycznego efektu izotopowego

Reakcje, które polegają na rozerwaniu wiązań C—H przebiegają z różną szybkością, jeżeli atom wodoru ^1H zostanie zastąpiony jednym z jego izotopów — deuterem lub trytem. Heteroliza wiązania C—D lub C—T wymaga większego nakładu energii. Diagram przedstawiony na rys. 3.8 ilustruje postęp reakcji w tych trzech przypadkach. Różnica pomiędzy $\Delta G_1^{\ddagger}$, $\Delta G_2^{\ddagger}$, $\Delta G_3^{\ddagger}$ spowodowana jest niejednakową energią oscylacji wiązań



Rys. 3.8. Zmiany energetyczne podczas heterolizy wiązań C—T, C—D, C—H

C—T, C—D i C—H, wynikającą ze stosunkowo dużej różnicy mas poszczególnych izotopów. Reakcje rozpoczynają się z różnych poziomów energetycznych i szybkość ich jest w każdym przypadku inna. Stosunek stałych szybkości rakcji k_H/k_D lub k_H/k_T nosi nazwę *pierwotnego kinetycznego efektu izotopowego*. Ustalenie tego stosunku, mieszczącego się dla k_H/k_D w granicach 6–7, potwierdza, że w mechanizm reakcji włączona jest heteroliza wiązania C—H. W większości reakcji aromatycznego podstawienia elektrofilowego nie stwierdzono występowania kinetycznego efektu izotopowego, ponieważ w tym przypadku mechanizm nie polega na rozerwaniu wiązania Ar—H, lecz na utworzeniu produktu pośredniego $^{\oplus}Ar\begin{matrix}H\\E\end{matrix}$, a następnie oderwaniu protonu. Nitrowanie benzenu i jego pochodnej deuterowej przebiega z tą samą prędkością, ponieważ utworzenie kationu pośredniego jest etapem określającym szybkość reakcji nitrowania. Efekt izotopowy można natomiast obserwować na przykład w reakcji acetonu z podbrominem sodowym

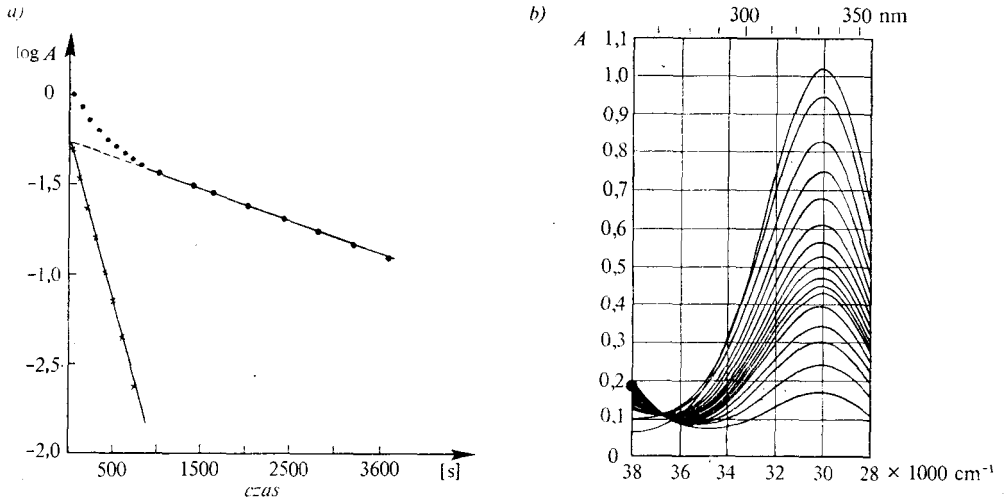
$$CH_3COCH_3 + 3OBr^{\ominus} \xrightarrow{k_H} CH_3COO^{\ominus} + CHBr_3 + 2OH^{\ominus}$$

ponieważ etapem określającym szybkość jest proces rozerwania wiązania C—H lub C—D, katalizowany jonami $OH^{\ominus}$:

$$CH_3COCH_3 + OH^{\ominus} \xrightarrow{k_H} CH_3COCH_2^{\ominus} + H_2O$$

$$CD_3COCD_3 + OH^{\ominus} \xrightarrow{k_D} CD_3COCD_2^{\ominus} + HDO$$

Szybkość reakcji nie zależy więc od stężenia jonów $OBr^{\ominus}$, zależy natomiast od stężenia acetonu i jonów $OH^{\ominus}$. Przy dużym nadmiarze jonów $OH^{\ominus}$ ich stężenie praktycznie nie ulega zmianie podczas reakcji. Można więc tę reakcję traktować jako pseudopierwszorzędową, której szybkość zależy wyłącznie od stężenia acetonu lub acetonu deuterowanego. Kontrola kinetyczna przebiegu tej reakcji została opracowana przez I. R. Jonesa [12] w sposób, który może być łatwo wykorzystany w ćwiczeniu laboratoryjnym. Szybkość reakcji kontroluje się spektrofotometrycznie, oznaczając zmiany absorbancji roztworu związane ze zmieniającym się stężeniem jonów $OBr^{\ominus}$, proporcjonalnym do stężenia reagującego ketonu. Wyznaczanie stałej szybkości reakcji oddzielnie dla każdego ketonu jest komplikowane trudnościami przy pomiarach czasu, ze względu na dużą szybkość reakcji z acetonem. Korzystne jest wykonanie pomiarów dla mieszaniny CH_3COCH_3 i CD_3COCD_3,



Rys. 3.9. Eksperymentalne wyznaczenie efektu izotopowego k_H/k_D w reakcji acetonu i acetonu deuterowanego z podbrominem sodowym: *a*) wykres zależności logarytmu absorbancji od czasu t (krzywa górna zawiera dane dla mieszaniny acetonu i acetonu deuterowanego; krzywa dolna, wyznaczona przez odejmowanie, przedstawia dane dla acetonu nie deuterowanego), wg I. R. Jonesa [12]; *b*) zmiany absorbancji wynikające ze zmian stężenia podbrominu sodowego reagującego z mieszaniną acetonu i acetonu deuterowanego (krzywe rejestrowane co 90 s w fazie początkowej i co 300 s pod koniec reakcji)

gdyż w ten sposób zapewnia się identyczne warunki reakcji. Z przedstawionej graficznie zależności $\log(A_t - A_\infty)$ od czasu t wyznacza się wartość k_H i k_D, w sposób podany na rys. 3.9. Ekstrapolując do czasu $t = 0$, odcinek prostej odpowiadający wolniej reagującemu acetonowi deuterowanemu, z nachylenia tej prostej oblicza się wartość k_D. Wartość k_H oblicza się z nachylenia prostej, wyznaczonej przez odejmowanie od wartości rzędnych — odpowiadających kolejnym punktom na zagiętym odcinku krzywej — odpowiednich war-

tości rzędnych na odcinku ekstrapolowanym. Otrzymuje się prostą, odpowiadającą przebiegowi reakcji składnika bardziej reaktywnego. Stosunek obu stałych k_H/k_D stanowi kinetyczny efekt izotopowy reakcji.

3.3. KWASOWOŚĆ I ZASADOWOŚĆ ZWIĄZKÓW ORGANICZNYCH

Wprowadzane wraz z rozwojem chemii odmienne definicje kwasów i zasad nigdy nie były przeciwstawne, a kolejne sformułowania dotyczyły jedynie poszerzenia pojęć. *Teoria Lovry'ego–Brönsteda*, wykraczająca poza środowisko wodne, uzależniła pojęcie kwasu i zasady od układu w sprzężonej parze kwas–zasada. Bardziej ogólna *teoria Lewisa* objęła mianem kwasu także związki pozbawione protonów, a wykazujące zdolność do tworzenia wiązań z dawcą elektronów, czyli z zasadą. Rewizji wymagał również problem klasyfikacji mocy, to znaczy stopnia kwasowości lub zasadowości związku. Według *teorii Arrheniusa* — mocny kwas solny, dobrze zdysocjowany w wodzie, w kwasie octowym wykazuje już słabe właściwości kwasowe i odwrotnie, słabo zasadowy w wodzie amoniak, w kwasie octowym stanowi dość silną zasadę. Tak więc, moc kwasów i zasad zależna od rozpuszczalnika może być wyrażona stałą równowagi dla reakcji:

$$\underset{\text{kwas}}{HA} + \underset{\text{zasada}}{B} \rightleftharpoons \underset{\text{zasada}}{A} + \underset{\text{kwas}}{HB}$$

$$K = \frac{[A][HB]}{[HA][B]} \tag{3.26}$$

W tym ujęciu teoria Arrheniusa jest użyteczna jako jeden z systemów klasyfikacyjnych. Woda, przyjęta za punkt odniesienia, ze względu na swój charakter amfoteryczny, stanowi najczęściej stosowany rozpuszczalnik przy oznaczaniu stałej kwasowości lub zasadowości związków. Gdy zasada $B = H_2O$ oraz

$$HA + H_2O \rightleftharpoons A^{\ominus} + H_3O^{\oplus}$$

wówczas stała kwasowości K równa jest stałej dysocjacji:

$$K = \frac{[A^{\ominus}][H_3O^{\oplus}]}{[HA]} \tag{3.27}$$

Stężenie rozpuszczalnika, w tym przypadku H_2O, jest wielkością stałą i jest zawarte w wartości K. Stężenia w równaniu 3.27, dla dokładniejszych oznaczeń, należy zastąpić aktywnością. Najczęściej dla oceny kwasowości† stosuje się wartości pK_a, określone zależnością:

$$pK_a = -\log K \tag{3.28}$$

Wyznaczenie i porównanie wartości stałej kwasowości dla dużej liczby związków doprowadziło do stwierdzenia, że stała równowagi kwasowo-zasadowej zależy od budowy związku. Jest to zrozumiałe, bowiem porównanie zależności 3.29 z równaniem 3.2 wskazuje, że stała kwasowości zależy zarówno od czynnika entalpowego $\Delta H^{\neq}$, jak i od czynnika

† *Kwasowość termodynamiczna* oznaczona na podstawie stałej równowagi. Kwasowość wyznaczana na podstawie szybkości reakcji wymiany protonu nosi nazwę *kwasowości kinetycznej.*

temperaturowo-entropowego $T\Delta S^*$:

$$\Delta G^* = -RT\ln K \tag{3.29}$$

Dla szeregu podstawionych pochodnych benzenu, Hammett wykazał zależność liniową swobodnej entalpii, tj. korelację pomiędzy efektami jakie określony podstawnik wywiera w dwóch różnych szeregach reakcji. Stała podstawnika σ może być określona logarytmem stosunku stałych równowagi, jak i logarytmem stosunku stałych szybkości reakcji. Umożliwia to stosowanie *równania Hammetta* do badania mechanizmów reakcji i ustalania zależności między budową i reaktywnością związku:

$$\log\frac{K}{K_0} = \varrho\sigma \tag{3.30}$$

gdzie K_0 jest stałą równowagi wybranego związku wzorcowego (np. stałą dysocjacji kwasu benzoesowego), a K — stałą dysocjacji jego podstawionej pochodnej. W tym ujęciu σ, czyli stała podstawnika, stanowi miarę zdolności podstawnika do wywoływania zmian gęstości elektronowej przy centrum reagującym, a ϱ — stała reakcji oznacza podatność układu na zmiany gęstości elektronowej i dla reakcji wzorcowej równa jest jedności. Zależność liniowa swobodnych entalpii została potwierdzona tylko dla układów *meta-* i *para*-podstawionych. Dla *orto*-podstawionych, czynnik entropowy zniekształca obraz efektu elektronowego. W tabeli 3.2 podano kilka przykładów stałych podstawnika σ. Wartość liczbowa i znak σ zależą od rodzaju i siły efektu elektronowego, wywieranego przez dany podstawnik.

Tabela 3.2

Stałe podstawników σ

Podstawnik	σ	Podstawnik	σ
p-OH	−0,37	*p*-C_6H_5	+0,01
p-OCH_3	−0,27	*m*-OCH_3	+0,12
p-CH_3	−0,17	*p*-Cl	+0,23
m-CH_3	−0,07	*m*-Cl	+0,37
H	0	*m*-NO_2	+0,71
		p-NO_2	+0,78

Wpływ podstawnika na moc zasad jest odwrotny niż u kwasów, dostarczanie bowiem elektronów przez podstawnik zwiększa zasadowość, a zmniejsza kwasowość. Pirydyna ($pK_a = 5{,}17$) jest słabszą zasadą niż jej heksahydropochodna — piperydyna ($pK_a = 11{,}09$). Podstawienie alkilowe w pirydynie powoduje także wzrost zasadowości. Zmniejszenie zasadowości, obserwowane przy przejściu od 2-metylopirydyny ($pK_a = 5{,}97$) do 2-*tert*-butylopochodnej ($pK_a = 5{,}76$), jest wynikiem efektów sterycznych. Najbardziej widoczny wzrost zasadowości, towarzyszący umiarkowanej zmianie strukturalnej, obserwuje się przy podstawieniu alkilowym w PH_3. Wprowadzenie jednej grupy alkilowej na miejsce atomu wodoru w PH_3 powoduje wzrost zasadowości o 14 jednostek pK_a, podczas gdy takie samo zastąpienie atomu wodoru w cząsteczce amoniaku zwiększa zasadowość o 1,4 jednostki pK_a. Ta różnica w efektach jest wynikiem gwałtownego ściśnięcia wolnej pary elektronowej atomu fosforu przez objętościowo dużą grupę metylową.

Zasadowość można również skorelować ze stopniem hybrydyzacji atomu. Ogólnie, zasadowość wzrasta, gdy maleje udział charakteru *s* w orbitalu wolnej pary elektronowej. Ketony i aldehydy, w których wolna para elektronowa wykazuje hybrydyzację sp^2, są słabszymi zasadami niż etery czy alkohole, posiadające wolną parę elektronową tlenu zhybrydyzowaną sp^3. Podobnie, azot cząsteczkowy jest słabszą zasadą niż pirydyna, która z kolei jest mniej zasadowa niż amoniak, ponieważ wolne pary elektronowe atomu azotu w tych cząsteczkach są kolejno zhybrydyzowane *sp*, sp^2 i sp^3. Badania kinetyczne prowadzone dla reakcji dwucząsteczkowego podstawienia nukleofilowego:

$$Nu + S—X \rightarrow Nu—S + X \qquad (3.31)$$

w którym Nu jest czynnikiem nukleofilowym (zasadą Lewisa) a S—X substratem zawierającym zdolną do odszczepienia grupę X (także zasadę) i elektrofilowy atom S (kwas Lewisa), zwróciły uwagę na niejednakową reaktywność nukleofilów w odniesieniu do różnych centrów reakcji [13]. Porównanie względnej mocy serii zasad (nukleofilów Nu) z różnymi kwasami S, przy zachowaniu tej samej zasady X, doprowadziło do stwierdzenia, że stała równowagi zależy od stabilności adduktu Nu—S i stabilności słabiej lub silniej solwatowanej zasady Nu. Pearson rozpatrując stan równowagi, opisanej równaniem 3.31, wprowadził podział kwasów i zasad na twarde i miękkie [14]. Zasada twarda odznacza się brakiem polaryzowalności i dobrą wiązalnością protonu. Najtwardsze zasady zawierające atomy pierwiastków z grup V, VI, VII drugiego okresu (N, O, F) są także najbardziej zasadowe w tradycyjnym ujęciu tego słowa, to znaczy łatwo ulegają reakcji z protonem oraz z takimi centrami kwasowymi, które wykazują właściwości najbardziej zbliżone do charakterystycznych cech protonu: wysoki ładunek dodatni i brak elektronów zewnętrznych. Przy przechodzeniu w dół układu okresowego atomy pierwiastków stają się coraz bardziej polaryzowalne, co nadaje cząsteczkom lub jonom charakter zasad miękkich. Wraz ze wzrostem masy atomowej maleje więc efektywność wiązania protonu, a zwiększa się zdolność do tworzenia wiązań z innymi kwasami Lewisa. Zagadnienie to omówiono także w podrozdziale 7.5. W tabeli 7.1 podano zestawienie kwasów i zasad według *klasyfikacji Pearsona*. Kwasy, które zaliczono do kwasów twardych, charakteryzują się mniejszym rozmiarem atomów stanowiących centra kwasowe i wyższym stopniem utlenienia. W grupie kwasów miękkich występują większe, bardziej polaryzowalne atomy na zerowym lub niskim stopniu utlenienia. Zarówno metale jak i niemetale mogą należeć do obu grup, w zależności od stopnia utlenienia. Wprowadzony przez Pearsona podział klasyfikacyjny motywuje zróżnicowaną reaktywność kwasów i zasad: „Kwasy twarde tworzą łatwo połączenia z zasadami twardymi, a kwasy miękkie reagują preferencyjnie z zasadami miękkimi". Jedną z konsekwencji wprowadzenia omówionego podziału jest możliwość przewidywania efektu rozpuszczalnika. Rozpuszczalniki o charakterze kwasowym, takie jak HF, woda, związki hydroksylowe, jako kwasy twarde, solwatują silnie twarde zasady, jak $F^{\ominus}$, $OH^{\ominus}$ i inne aniony tlenowe. Dipolarne, aprotonowe rozpuszczalniki, jak sulfotlenek dimetylowy, sulfolan, dimetyloformamid, nitroalkany i aceton, jako miękkie rozpuszczalniki kwasowe, lepiej solwatują duże jony o charakterze zasad miękkich. Również moc wiązania zasady o typie anionu (jonu twardego lub miękkiego) z centrum kwasowym zależy od rozpuszczalnika. Łatwość z jaką jony chlorowców ($I^{\ominus} > Br^{\ominus} > Cl^{\ominus} > F^{\ominus}$) tworzą wiązania z centrum kwasowym o charakterze kwasu miękkiego może zostać odwrócona przy zmianie rozpuszczalnika.

Wysoką zdolność do kompleksowania przejawianą przez jony lantanowców (kwasy twarde) z twardymi zasadami wykorzystano w analizie widm PMR (patrz **2.5.5**).

Podział kwasów i zasad na twarde i miękkie nie jest równoważny z klasyfikacją ich mocy. Nadal najczęściej stosowane pojęcie stałej kwasowości odnosi się do reakcji kwas–zasada, rozumianej zgodnie z definicją Lovry'ego–Brönsteda jako reakcję przyjmowania i oddawania protonów. Pomiar stałej kwasowości przeprowadza się najczęściej w roztworach wodnych. Jednakże dla kwasów i zasad organicznych metoda ta jest ograniczona przez niejednokrotnie bardzo niskie stałe dysocjacji tych związków w wodzie oraz na skutek słabej rozpuszczalności większości związków organicznych w tym rozpuszczalniku. Toteż dla zasad wygodniej jest oznaczać stałą kwasowości w roztworze kwasu octowego. Hall [15] wyznaczył tą metodą stałe kwasowości dla szeregu amin i stwierdził, że chociaż wielkości stałych są różne, to relatywna moc w kwasie octowym i w wodzie jest prawie proporcjonalna. W kwasie octowym zasady wykazują znaczny wzrost mocy. Cecha ta została szeroko wykorzystana w praktyce. Zastosowanie miareczkowania w środowisku niewodnym pozwala na analityczne oznaczenie słabych kwasów i zasad organicznych, które w środowisku wodnym nie mogły być oznaczone ze względu na znaczne spłaszczenie krzywej miareczkowania [16]. Dla związków dość dobrze zdysocjowanych w wodzie i dobrze w wodzie rozpuszczalnych, wyznaczenie stałej kwasowości sprowadza się do zmierzenia pH rozcieńczonego roztworu kwasu lub zasady w punkcie połowicznego zobojętnienia. Zgodnie z równaniem:

$$pK = pH \tag{3.32}$$

ponieważ $K = [H_3O^{\oplus}]$, jeżeli $[A^{\ominus}] = [HA]$.

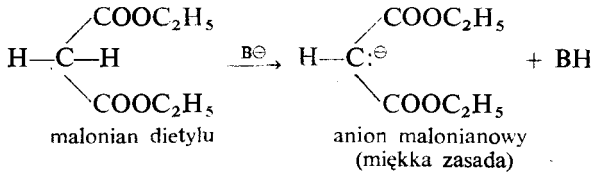
Pomiar stałej kwasowości można wykonać również metodą konduktometryczną lub spektroskopową. Ta ostatnia metoda znalazła szerokie zastosowanie dla kwasów absorbujących w świetle widzialnym lub UV, w przypadku gdy widmo anionu, co na ogół ma miejsce, jest przesunięte w stosunku do widma cząsteczki niezdysocjowanej, odszczepienie bowiem protonu prowadzi zwykle do przesunięcia batochromowego. Korzystając z *prawa Beera*, na podstawie oznaczonej absorbancji A, przy znanym molowym współczynniku absorpcji ε i znanym całkowitym stężeniu kwasu c w roztworze, można obliczyć stopień dysocjacji oraz stałą dysocjacji równą stałej kwasowości:

$$A = \varepsilon \alpha c \tag{3.33}$$

$$K = \frac{\alpha^2 c}{1 - \alpha} \tag{3.34}$$

Ustalenie relatywnej mocy kwasów i zasad w chemii organiczne ma duże znaczenie, ponieważ cecha ta może decydować o reaktywności. Wiele związków, formalnie nie należących do grupy kwasów (kwasów karboksylowych), wykazuje charakter kwasowy na skutek uaktywnienia atomu wodoru przez sąsiednie lub bardziej odległe grupy funkcyjne. Takie związki, jak niektóre ketony, enole, nitroalkany, sulfony itp. wykazują właściwości kwasowe. Cram określił te związki jako kwasy węglowe, ze względu na ich dużą łatwość tworzenia karboanionów [17].

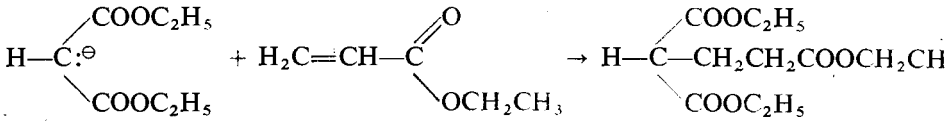
Znaczna kwasowość atomu wodoru w cząsteczce malonianu dietylu jest przyczyną dużej jego reaktywności i szerokiego zastosowania w syntezie organicznej. Poniżej podano kilka przykładów syntez opartych na tej właściwości:



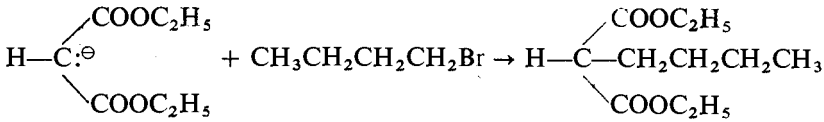
malonian dietylu — anion malonianowy (miękka zasada)

Wytworzony anion malonianowy atakuje następnie ubogi w elektrony atom węgla:

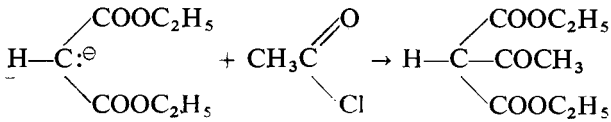
1) reakcja Michaela



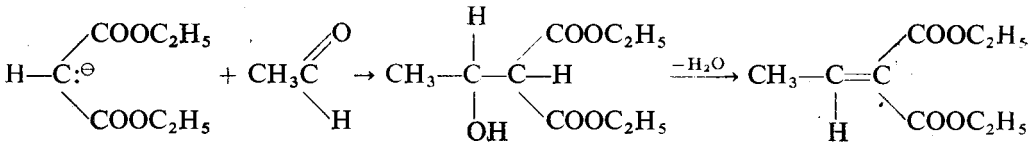
2) alkilowanie



3) acylowanie



4) reakcje z aldehydami



Wykorzystanie w syntezie organicznej karboanionów α-sulfonylowych zostało omówione w rozdz. 14.

Bibliografia

1. Broaddus C. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3863 (1966).
2. Hammond G. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 334 (1955).
3. King E. L. „Jak przebiegają reakcje chemiczne", PWN, Warszawa 1966.
4. Sheats J. E., Harbison K. G., *J. Chem. Educ.*, **47**, 779 (1970).
5. Siggia S., Hanna J. G., *Anal. Chem.*, **33**, 869 (1961).
6. Relley Ch. N., Pappa L. J., *Anal. Chem.*, **34**, 801 (1962).
7. Doyle M. P., *J. Chem. Educ.*, **51**, 131 (1974).
8. Hughes E. D., McNulty B. J., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1283.
9. Cooper K. A., Hughes E. D., Ingold C. K., McNulty B. J., *J. Chem. Soc.*, **1948** , 2038.
10. Brown H. C., Fletcher R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1223 (1950).
11. Isaacs N. S., „Fizyczna Chemia Organiczna", PWN, Warszawa 1974.
12. Jones J. R., *J. Chem. Educ.*, **44**, 31 (1967).
13. Edwards J. O., Pearson R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 16 (1962).

14. Pearson R. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3533 (1963).
15. Hall N. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 5115 (1930).
16. Jasiński T., „Analiza miareczkowa w środowisku niewodnym", PWN, Warszawa 1956.
17. Cram P. J., „Fundamental of Carbonium Chemistry", Academic Press 1965.

Literatura uzupełniająca

1. Schwetlick K., „Kinetyczne metody badania mechanizmów reakcji", PWN, Warszawa 1975. Obszerny wykład z dziedziny podstaw kinetyki.
2. Hammett L. P., „Fizyczna chemia organiczna", PWN, Warszawa 1975. Teoretyczne i praktyczne zagadnienia badania kinetyki reakcji.
3. March J., „Chemia organiczna", WNT, Warszawa 1975. Metody ustalania mechanizmów, zależności pomiędzy strukturą a reaktywnością, kwasowość i zasadowość związków organicznych, rozdz. 7–9.
4. Alder R. W., Baker R. i Brown J. M., „Mechanizmy reakcji w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1977. Czynniki rządzące reaktywnością, efekty energetyczne, kinetyczne, steryczne, elektronowe, efekty środowiska, rozdz. 1. Twarde i miękkie kwasy i zasady, str. 188.
5. Sykes P., „Badania mechanizmów reakcji organicznych", PWN, Warszawa 1975. Zilustrowane przykładami zastosowania badań kinetycznych i innych metod do ustalania mechanizmów reakcji.
6. Gołębiowski A., „Chemia kwantowa związków organicznych", PWN, Warszawa 1973. Ocena reaktywności chemicznej w ujęciu chemii kwantowej. Teoria stanu przejściowego. Reguły Woodwarda–Hoffmanna, str. 377–404.

Rozdział 4

WIĄZANIE POJEDYNCZE WĘGIEL—WĘGIEL

4.1. Reaktywność wiązania C—C 238
4.2. Reakcje przebiegające z udziałem karbokationów 238 4.2.1. Otrzymywanie ketonu fenylowo-trifenylometylowego 240. 4.2.2. Otrzymywanie 3,3-dimetylobutanonu 240. 4.2.3. Otrzymywanie cyklopentanokarboaldehydu 241. 4.2.4. Otrzymywanie fenylopropanonu (benzylometyloketonu) 241
4.3. Reakcje przebiegające z udziałem karboanionów 241 4.3.1. Otrzymywanie kwasu benzilowego 243. 4.3.2. Otrzymywanie benzilanu *tert*-butylu 244. 4.3.3. Otrzymywanie cyklopentanokarboksylanu metylu 244
4.4. Termiczne rozrywanie wiązania C—C 245 4.4.1. Otrzymywanie 3-bromofuranu 247. 4.4.2. Otrzymywanie *o*-nitrozofenolu 247. 4.4.3. Otrzymywanie nitrometanu 248. 4.4.4. Otrzymywanie cyklopentanonu 249. 4.4.5. Otrzymywanie kwasu 3-metylopentanowego 249. 4.4.6. Otrzymywanie metylomalonianu dietylu 250
4.5. Oksydatywne rozrywanie wiązania C—C 250 4.5.1. Otrzymywanie kwasu adypinowego 252
Bibliografia 253

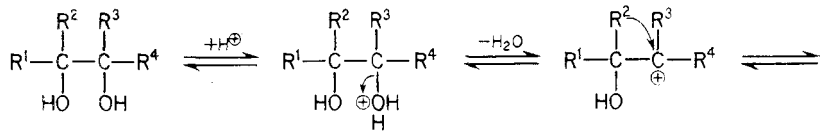
4.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA C—C

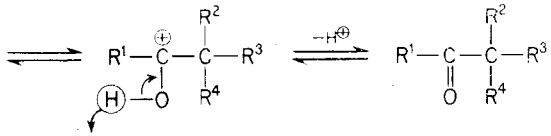
Pojedyncze wiązanie C—C jest wiązaniem atomowym, bardzo słabo spolaryzowanym Jego energia w temp. 25°C wynosi 345,8 kJ/mol, co jest dość dużą wartością w porównaniu z energią innych wiązań w związkach organicznych. Nie ulega ono rozerwaniu w reakcjach substytucji nukleofilowej i elektrofilowej. Podatne jest natomiast na rozerwanie w reakcjach przegrupowania, zapoczątkowanych powstaniem karbokationu, karboanionu lub rodnika, w reakcjach przegrupowania wewnątrzcząsteczkowego z udziałem elektronów π, a także w reakcjach decyklizacji i niektórych reakcjach utleniania.

4.2. REAKCJE PRZEBIEGAJĄCE Z UDZIAŁEM KARBOKATIONÓW

Przegrupowanie pinakolinowe

Podczas ogrzewania podstawionych 1,2-dioli z kwasami mineralnymi lub z jodem powstają związki karbonylowe, aldehydy lub ketony, według następującego mechanizmu:



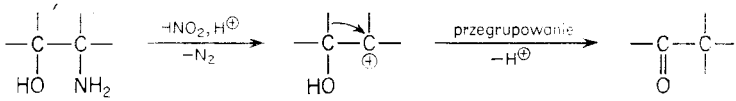


Jeżeli obydwie grupy hydroksylowe są związane z trzeciorzędowymi atomami węgla, to powstają ketony. Gdy jedna grupa hydroksylowa związana jest z trzeciorzędowym atomem węgla, a druga — z drugorzędowym, wówczas mogą powstawać aldehydy i ketony. W przypadku obu grup związanych z drugorzędowymi atomami węgla następuje przegrupowanie prowadzące do aldehydów. Obowiązują przy tym następujące reguły:

1) odszczepiana jest grupa hydroksylowa od atomu węgla dającego najtrwalszy karbokation,

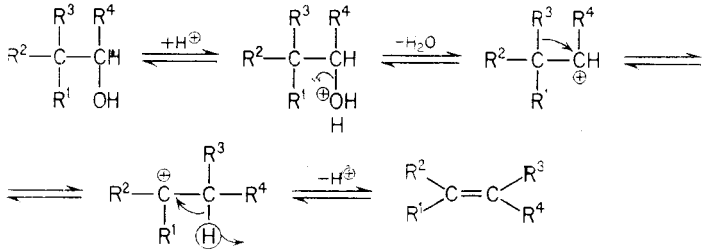
2) elektronodonorowy charakter grupy ułatwia migrację; zdolność do przegrupowania maleje w kolejności: aryl > trzeciorzędowy alkil > drugorzędowy alkil > $-C_2H_5$ > > $-CH_3$ > —H, a po wprowadzeniu podstawnika do pierścienia benzenowego zmienia się następująco: p-$CH_3OC_6H_4$— > p-$CH_3C_6H_4$— > p-$C_6H_5C_6H_4$— > C_6H_5— > > p-ClC_6H_4— > o-$CH_3C_6H_4$— > p-$O_2NC_6H_4$—.

Przegrupowanie pinakolinowe zachodzi także w trakcie deaminacji α-aminoalkoholi kwasem azotawym (*reakcja Tiffenau*):



Przegrupowanie retro-pinakolinowe (Wagnera-Meerweina)

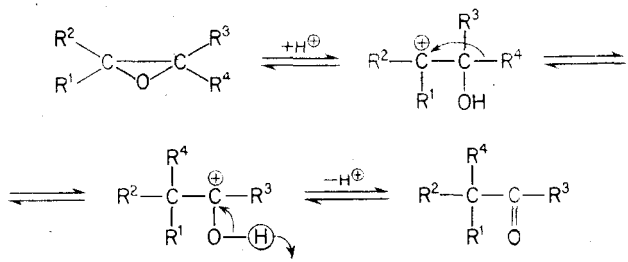
Przekształcenie tego typu zachodzi podczas eliminacji podstawnika X (X = —OH, —Cl, —Br itp.), który znajduje się na węglu α względem czwartorzędowego atomu węgla. W wyniku tej reakcji powstają alkeny, bądź w niektórych przypadkach ze związków chlorowcowych — izomeryczne chlorowcozwiązki. Mechanizm reakcji jest następujący:



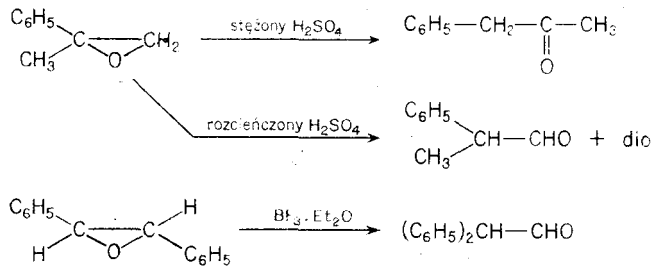
Reakcję tę katalizują takie czynniki, jak: HCl, $FeCl_3$, $SnCl_4$, ciekły SO_2, CH_3NO_2 itp.

Przegrupowanie oksiranów

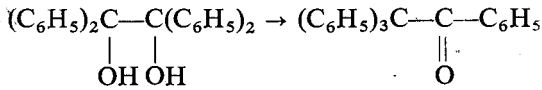
Oksirany pod wpływem silnych kwasów mineralnych bądź kwasów Lewisa przegrupowują się do związków karbonylowych według mechanizmu:



Przykładami tego typu przegrupowania mogą być następujące reakcje:

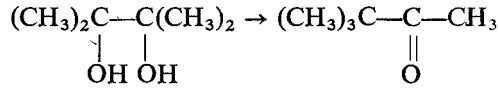


4.2.1. Otrzymywanie ketonu fenylowo-trifenylometylowego



W kolbie umieszcza się 20 g (ok. 0,055 mola) 1,1,2,2-tetrafenyloetanodiolu, 250 mg (ok. 0,002 mola) jodu i 180 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do otrzymania jednorodnego roztworu i dodatkowo przez około 10–15 min. Po oziębieniu krystalizuje produkt, który odsącza się, przemywa niewielką ilością etanolu w celu usunięcia resztek jodu i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 16 g ketonu fenylowo-trifenylometylowego (t.t. 178–179°C); wydajność 84%.

4.2.2. Otrzymywanie 3,3-dimetylobutanonu

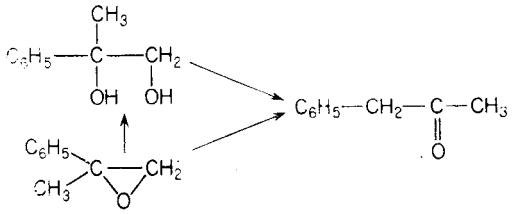


W aparaturze do destylacji pod normalnym ciśnieniem miesza się 40 g (ok. 0,294 mola) hydratu 2,3-dimetylo-2,3-butanodiolu i 105 cm^3 25%-owego kwasu siarkowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia. Wytworzony produkt reakcji — 3,3-dimetylobutanon destyluje z parą wodną. Destylację prowadzi się około 30 min, aż przestanie wzrastać górna, organiczna warstwa destylatu. Otrzymaną mieszaninę wysyca się chlorkiem sodowym, a produkt ekstrahuje eterem. Warstwę eterową suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy, oddestylowuje eter a następnie 3,3-dimetylobutanon, jako frakcję o t. wrz. 104–107°C. Otrzymuje się 24 g 3,3-dimetylobutanonu; wydajność 70%.

4.2.3. Otrzymywanie cyklopentanokarboaldehydu

Reakcję prowadzi się jak w **4.2.2**, biorąc do reakcji 40 g (ok. 0,345 mola) *trans*-1,2-cykloheksanodiolu i 175 cm^3 12%-owego kwasu siarkowego. W wyniku destylacji osuszonego surowego produktu otrzymuje się 23 g cyklopentanokarboaldehydu o t. wrz. 135–137°C; wydajność 68%.

4.2.4. Otrzymywanie fenylopropanonu (benzylometyloketonu)



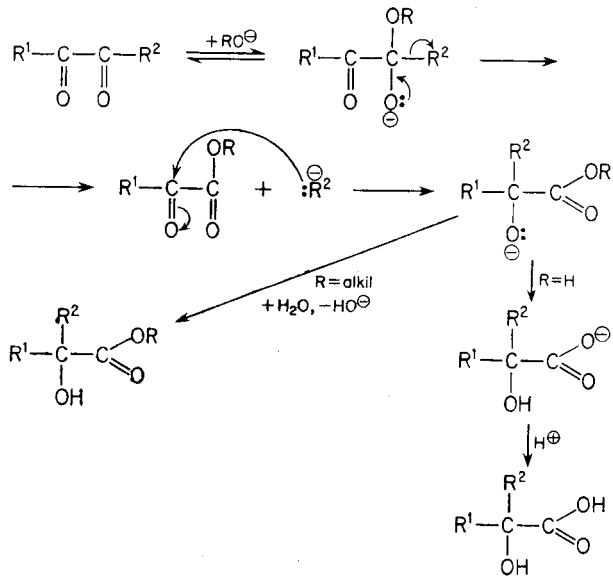
Fenylopropanon można otrzymać stosując do reakcji 2-fenylo-1,2-propanodiol lub 1,2-epoksy-2-fenylopropan. Do kolby stożkowej wlewa się 50 cm^3 stężonego kwasu siarkowego i ochładza do temp. −20°C, po czym w ciągu 1,5 h dozuje małymi porcjami 20 g 2-fenylo-1,2-propanodiolu lub 17,6 g 1,2-epoksy-2-fenylopropanu (ok. 0,131 mola), często mieszając i rozcierając grudki bagietką. Temperatura mieszaniny reakcyjnej nie powinna podnieść się powyżej −15°C. Otrzymaną gęstą papkę wylewa się na drobno potłuczony lód i ekstrahuje eterem. Warstwę eterową suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i zatęża do objętości 30 cm^3, po czym umieszcza w skróconej aparaturze destylacyjnej. Po oddestylowaniu eteru odbiera się frakcję fenylopropanonu o t. wrz. 95–97°C/13 hPa. Otrzymuje się 8 g produktu; wydajność 45%.

4.3. REAKCJE PRZEBIEGAJĄCE Z UDZIAŁEM KARBOANIONÓW

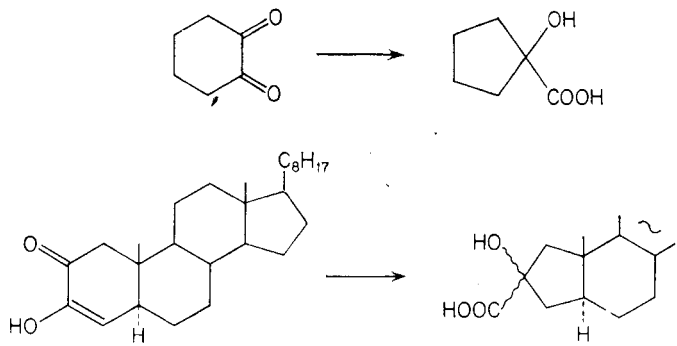
Przegrupowanie benzilowe

Przegrupowanie benzilowe (dibenzoilowe) należy do nielicznych przegrupowań szkieletu węglowego, zachodzących pod wpływem odczynników zasadowych. Aromatyczne α-diketony ogrzewane z 70%-owym wodnym lub alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego, względnie sodowego, w temp. około 140°C przechodzą w sole α-hydroksykwasów. W tych warunkach alifatyczne α-diketony ulegają kondensacji, jednakże w łagodniejszych udaje się je przegrupować w α-hydroksykwasy. Stosując alkoholan sodowy lub potasowy

można otrzymać α-hydroksyestry odpowiednich alkoholi. Mechanizm przegrupowania benzilowego jest następujący:

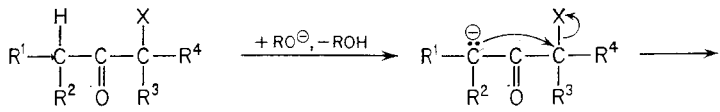


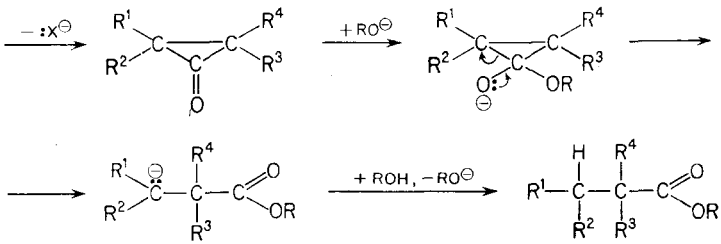
W przypadku cyklicznych α-diketonów przegrupowanie prowadzi do zmniejszenia pierścienia:



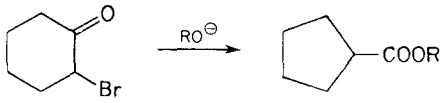
Przegrupowanie Faworskiego

α-Chlorowcoketony, posiadające atom wodoru na węglu α', pod wpływem czynników zasadowych ulegają przegrupowaniu do kwasów karboksylowych lub ich estrów zgodnie z mechanizmem:



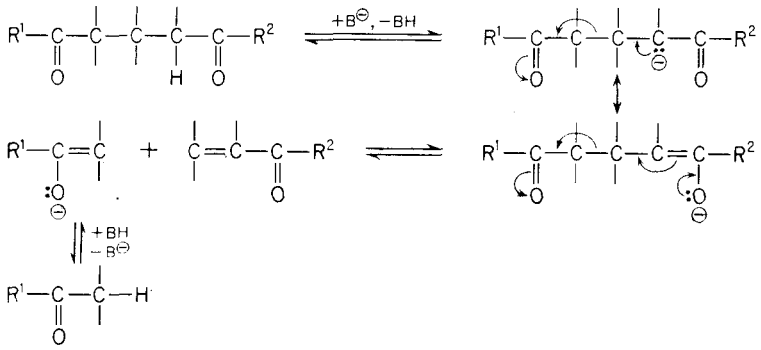


W przypadku związków cyklicznych pierścień, w którym zachodzi reakcja, ulega zmniejszeniu:

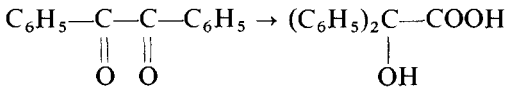


Reakcja retro-Michaela

Reakcja retro-Michaela przebiega pod wpływem tych samych katalizatorów, których używa się do reakcji Michaela (patrz **5.6.4**). Różnica polega na tym, że o ile kondensacji sprzyja niska temperatura, o tyle reakcji retro sprzyja wysoka temperatura i usuwanie produktów z mieszaniny reakcyjnej. Reakcja retro zachodzi tym lepiej, im wolniejsza jest kondensacja. Przebiega ona według następującego mechanizmu:



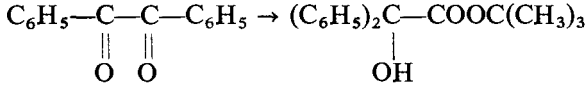
4.3.1. Otrzymywanie kwasu benzilowego



Do kolby kulistej wlewa się roztwór sporządzony z 20 g (ok. 0,35 mola) wodorotlenku potasowego i 40 cm^3 wody, dodaje 50 cm^3 etanolu i 20 g (ok. 0,095 mola) oczyszczonego dibenzilu. Otrzymaną mieszaninę, o intensywnym niebieskoczarnym zabarwieniu, ogrzewa się przez 10–15 min w temperaturze wrzenia. Zawartość kolby wylewa się do zlewki i pozostawia do następnego dnia. Wykrystalizowany benzilan potasowy odsącza się i przemywa niewielką ilością ochłodzonego etanolu. Następnie rozpuszcza się go w 200 cm^3

wody i, mieszając, dodaje 3 cm^3 6%-owego kwasu solnego (1:4). Otrzymany lepki osad o barwie czerwonobrązowej (mocno zanieczyszczony kwas benzilowy) odsącza się i pozostawia do oczyszczenia. Przesącz, energicznie mieszając, zakwasza się stężonym kwasem solnym, aż roztwór wykaże odczyn kwasowy względem papierka Kongo. Osad kwasu benzilowego odsącza się, przemywa 200 cm^3 zimnej wody i suszy na powietrzu. Ponieważ surowy produkt jest zazwyczaj lekko zabarwiony, oczyszcza się go przez krystalizację z benzenu z dodatkiem węgla aktywnego, biorąc około 6 cm^3 benzenu na 1 g surowego produktu. Benzenowy przesącz wykorzystuje się do krystalizacji pierwszego, mocno zanieczyszczonego rzutu lepkich kryształów, stosując także dodatek węgla aktywnego. Otrzymuje się 15 g kwasu benzilowego o t.t. 149–150°C; wydajność 70%.

4.3.2. Otrzymywanie benzilanu *tert*-butylu [1]



Do dwuszyjnej kolby kulistej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wlewa się 300 cm^3 alkoholu *tert*-butylowego, przedestylowanego znad sodu, i dodaje 7,5 g (ok. 0,188 mola) drobno pokrojonego i dobrze oczyszczonego potasu. **(Uwaga!** Potas zapala się na powietrzu. Wszelkie operacje krojenia i ważenia należy wykonywać w suchym heksanie lub benzynie. Skrawki potasu zawarte w używanym heksanie likwiduje się przez dodanie 1-butanolu.) Następnie wylot chłodnicy łączy się z U-rurką wypełnioną rtęcią, a przez boczną szyjkę doprowadza się odtleniony i osuszony azot. Początkowo potas reaguje dosyć szybko, jednak w celu zakończenia reakcji zawartość kolby należy ogrzać. Do tak przyrządzonej mieszaniny dodaje się 24 g (ok. 0,114 mola) oczyszczonego dibenzilu i całość dokładnie miesza. Zawartość kolby ogrzewa się do łagodnego wrzenia i utrzymuje w tym stanie przez 3 h, przy ciągłym przepływie azotu. Nadmiar alkoholu *tert*-butylowego oddestylowuje się do uzyskania stałej pozostałości, do której dodaje się 100 cm^3 nasyconego roztworu węglanu sodowego i 100 cm^3 wody. Zawartość kolby przenosi się do rozdzielacza i przeprowadza ekstrakcję eterem. Ekstrakt osusza się bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i oddestylowuje rozpuszczalnik pod normalnym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z tetrachlorku węgla, biorąc najmniejszą ilość potrzebną do rozpuszczenia na gorąco, co pozwala na wydzielenie 24 g surowego benzilanu *tert*-butylu o t.t. 53–55°C; wydajność 74%. Po drugiej krystalizacji otrzymuje się 17 g produktu o t.t. 59–60°C.

4.3.3. Otrzymywanie cyklopentanokarboksylanu metylu

W suchej kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i sprawną chłodnicę zwrotną, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, przyrządza się zawiesinę metanolanu so-

dowego w absolutnym eterze. Do roztworu 30 cm^3 absolutnego metanolu w 200 cm^3 absolutnego eteru, mieszając, dodaje się porcjami 11,5 g (ok. 0,5 mola) oczyszczonego sodu. W celu całkowitego przereagowania sodu, zawartość kolby na zakończenie reakcji ogrzewa się do wrzenia. Następnie, wciąż mieszając, dozuje się z wkraplacza roztwór sporządzony z 61 g (ok. 0,46 mola) 2-chlorocykloheksanonu i 15 cm^3 absolutnego eteru. Wkraplanie powinno trwać około 30 min. Następnie zawartość kolby ogrzewa się we wrzeniu przez 2 h, po czym ochładza i dodaje wody do całkowitego rozpuszczenia wytworzonej soli. Zawartość kolby przenosi się do rozdzielacza i oddziela warstwę eterową. Warstwę wodną nasyca się chlorkiem sodowym i ekstrahuje dwoma porcjami, po 50 cm^3, eteru. Połączone ekstrakty eterowe przemywa się kolejno: 50 cm^3 5%-owego kwasu solnego, 5%-owym roztworem węglanu sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Po osuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod normalnym ciśnieniem, a następnie pod zmniejszonym odbiera frakcję o t. wrz. 71–74°C/ /66 hPa. Otrzymuje się 32 g cyklopentanokarboksylanu metylu; wydajność 54%.

4.4. TERMICZNE ROZRYWANIE WIĄZANIA C—C

Reakcje retro-dienowe

Podobnie jak w przypadku reakcji retro-Michaela, addukty reakcji Dielsa–Aldera (patrz **5.9.1**) można również poddawać pirolizie, co powoduje ich rozpad na dien i dienofil. Usuwanie jednego lub obu produktów reakcji przesuwa stan równowagi i wpływa korzystnie na wydajność procesu. Reakcje tego typu stosuje się wówczas, gdy pożądane jest otrzymanie odpowiedniej pochodnej, np. układu dienowego, niemożliwej do otrzymania z zadowalającą wydajnością w reakcji bezpośredniej. Przykładem może być otrzymywanie 3-bromofuranu **4.4.1.**

Reakcje termicznej dekarboksylacji

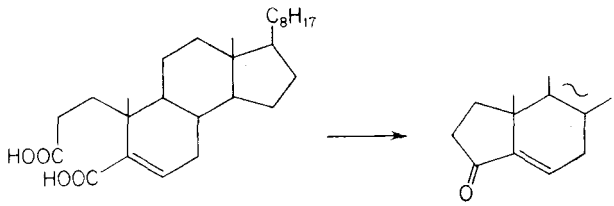
Kwasy karboksylowe, które mają przy węglu α podstawnik silnie elektronoakceptorowy podczas ogrzewania ulegają dekarboksylacji:

$$R^1R^2C(Y)-COOH \xrightarrow{100\text{–}150^\circ C} R^1R^2CH-Y + CO_2$$

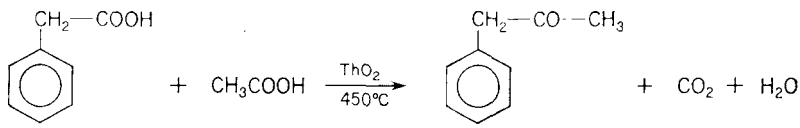
Reakcja ta jest stosowana w praktyce do otrzymywania nitrometanu **4.4.3** oraz pochodnych mono- i dialkilowych kwasu octowego z odpowiednio podstawionych pochodnych kwasu malonowego. Łatwy rozpad niektórych kwasów aromatycznych wykorzystywany jest do otrzymywania następujących związków:

kwas 2-pirolokarboksylowy $\xrightarrow{190^\circ C}$ pirol
kwas 2-furanokarboksylowy $\xrightarrow{200^\circ C}$ furan
kwas 3-nitrozo-2-hydroksybenzoesowy $\xrightarrow{60^\circ C}$ *o*-nitrozofenol
kwas 2,4-dihydroksybenzoesowy $\xrightarrow{190^\circ C}$ rezorcyna

W wyniku pirolitycznej dekarboksylacji bezwodników i niektórych soli kwasów dikarboksylowych otrzymuje się cykliczne ketony zgodnie z *regułą Blanca*. W celu otrzymania bezwodnika odpowiedni kwas ogrzewa się z bezwodnikiem octowym. Uzyskany bezwodnik podczas termolizy w temp. ~ 300°C przechodzi w keton. Na wydajność reakcji mają wpływ obecne w pierścieniu bezwodnika podstawniki alkilowe. Jako przykłady mogą służyć otrzymywanie cyklopentanonu z kwasu adypinowego **4.4.4** oraz A-norcholest-5-en-3-onu z kwasu Dielsa [2]:

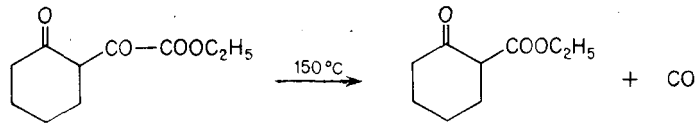


Natomiast piroliza soli wapniowych, barowych, ołowiawych, torowych lub sodowych kwasów monokarboksylowych prowadzi do uzyskania ketonów alifatycznych. Przykładem zastosowania tej reakcji może być otrzymywanie benzylometyloketonu z mieszaniny kwasów octowego i fenylooctowego:



Reakcje termicznej dekarbonylacji

Odszczepienie tlenku węgla w podwyższonej temperaturze jest reakcją charakterystyczną dla związków oksalilowych:



2-etoksalilocyklo-heksanon

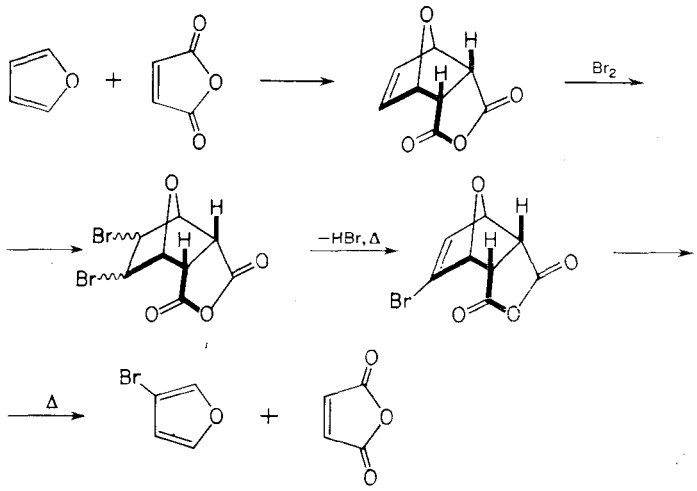
2-karboetoksy-cykloheksanon

W praktyce reakcję tę wykorzystuje się do otrzymywania alkilowych pochodnych estru malonowego oraz β-ketonoestrów. Analogicznie reagują po podgrzaniu α-ketonokwasy i α-ketonoestry:

$$R^1—CO—COOR^2 \rightarrow R^1—COOR^2 + CO$$

R^2 = H, alkil

4.4.1. Otrzymywanie 3-bromofuranu [3-5]



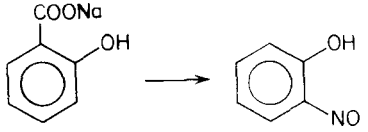
Reakcję prowadzi się w trzech etapach:

1. Do 136 g (2 mole) furanu, zawartego w kolbie stożkowej, dodaje się 400 cm^3 osuszonego benzenu i 196 g (2 mole) bezwodnika kwasu maleinowego. Całość miesza się aż do rozpuszczenia, po czym odstawia na 12 h. Utworzony osad odsącza się i suszy na powietrzu. Należy jednak pamiętać, że przetrzymywanie go na powietrzu jest niewskazane. Otrzymuje się 298 g produktu o t.t. 116–117°C.

2. 250 g (ok. 1,5 mola) produktu otrzymanego z poprzedniej reakcji rozpuszcza się w 750 cm^3 chloroformu i, chłodząc w wodzie z lodem, wkrapla się powoli roztwór sporządzony z 77 cm^3 bromu w 750 cm^3 chloroformu. Temperatura mieszaniny reakcyjnej nie powinna przekroczyć 20°C. Wydzielony osad odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 360 g produktu o t.t. 157–159°C; wydajność 75%.

3. W kolbie kulistej, połączonej z chłodnicą Liebiga i odbieralnikiem, umieszcza się 243 g (ok. 0,74 mola) produktu otrzymanego w pkt. 2 i 150 g chinoliny, po czym kolbę ogrzewa się na łaźni stopowej do temp. 220°C w celu oddestylowania 3-bromofuranu. Surowy produkt suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i destyluje pod normalnym ciśnieniem. Otrzymuje się 61,5 g 3-bromofuranu o t. wrz. 103–104°C; wydajność 60%.

4.4.2. Otrzymywanie *o*-nitrozofenolu



W trójszyjnej kolbie kulistej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, termometr i wkraplacz, umieszcza się 8 g (ok. 0,055 mola) soli sodowej kwasu salicylowego i rozpuszcza w 50 cm^3 wody. Następnie dodaje się roztwór 10 g (ok. 0,118 mola) azotynu sodowego w 50 cm^3

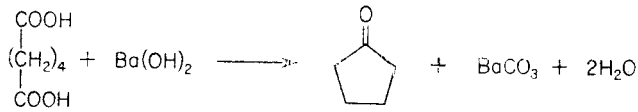
wody i całość miesza dokładnie przez wytrząsanie, po czym wkrapla się roztwór 20 g (ok. 0,125 mola) siarczanu miedziowego w 100 cm^3 wody i 5 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Zawartość kolby o barwie zielonożółtej ogrzewa się przez 6 h w temp. 50–55°C. W tym czasie zmienia się zabarwienie na intensywnie czerwone i pojawia się ciemnoczerwony osad kompleksu miedziowego *o*-nitrozofenolu. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na 12 h w temperaturze pokojowej, po czym, w celu usunięcia azotynu, wkrapla 40 cm^3 10%-owego roztworu kwasu sulfanilowego. Po upływie 5–10 min wkrapla się 100 cm^3 roztworu kwasu solnego (1:1), aby rozłożyć kompleks miedziowy *o*-nitrozofenolu. Produkt ekstrahuje się trzema porcjami, po 100 cm^3, heksanu. Połączone ekstrakty przemywa się dwa razy wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i sączy. Ekstrakt *o*-nitrozofenolu o barwie jasnozielonej jest używany do celów analitycznych jako odczynnik kompleksujący i może być przechowywany w temp. 0°C około dwóch tygodni. *o*-Nitrozofenol można łatwo przeprowadzić w sól amonową, wstawiając go do eksykatora obok naczynia zawierającego stężony wodny roztwór amoniaku. Po całkowitym przereagowaniu znika zielone zabarwienie warstwy heksanowej; czerwony osad soli odsącza się i przemywa heksanem. Po wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się 4,4 g soli amonowej *o*-nitrozofenolu; wydajność 63%.

4.4.3. Otrzymywanie nitrometanu

$$Cl—CH_2—COOH \rightarrow$$
$$\rightarrow Cl—CH_2—COONa \rightarrow O_2N—CH_2—COONa \rightarrow$$
$$\rightarrow CH_3—NO_2 + CO_2 + NaOH$$

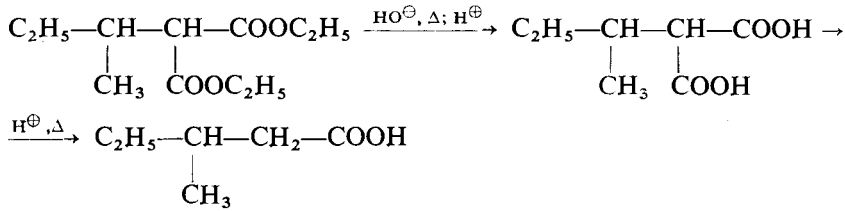
W kolbie kulistej rozpuszcza się 100 g (ok. 1,05 mola) kwasu chlorooctowego w 100 cm^3 wody. Roztwór zobojętnia się do odczynu słabo zasadowego wobec lakmusu, dodając 56 g (ok. 0,53 mola) bezwodnego węglanu sodowego, porcjami po 1–2 g. Aby zapobiec powstawaniu glikolanu sodowego zawartość kolby wytrząsa się i chłodzi w wodzie z lodem, w celu utrzymania temperatury poniżej 20°C. Następnie, mieszając, dodaje się ochłodzony roztwór 73 g azotynu sodowego w 100 cm^3 wody. Po wrzuceniu do kolby „porcelanki" montuje się zestaw do destylacji prostej, przy czym dobiera się taki termometr, aby jego nóżka była zanurzona głęboko w cieczy. Odbieralnik należy chłodzić w wodzie z lodem. Mieszaninę ogrzewa się ostrożnie do momentu pojawienia się pęcherzyków gazu, co następuje w temp. 80–85°C; należy wówczas natychmiast usunąć ogrzewanie. Dalej reakcja przebiega samorzutnie, a jeżeli zachodzi zbyt burzliwie, wskazane jest chwilowe chłodzenie kolby. Gdy temperatura reagującej mieszaniny opadnie poniżej 90°C, ponownie ogrzewa się ją powoli do temp. 110°C. Powstający w trakcie reakcji nitrometan destyluje z parą wodną. Po zakończeniu reakcji mieszaninę przenosi się do rozdzielacza i oddziela dolną warstwę nitrometanu. Warstwę wodną ekstrahuje się 40 cm^3 eteru. Ekstrakt eterowy łączy się z surowym nitrometanem, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i poddaje destylacji. Produkt zbiera się jako frakcję o t. wrz. 99–102°C. Otrzymuje się 22 g nitrometanu; wydajność 34%.

4.4.4. Otrzymywanie cyklopentanonu



W kolbie zaopatrzonej w nasadkę i termometr, którego koniec nóżki znajduje się około 0,5 cm od dna kolby, miesza się dokładnie 100 g (ok. 0,69 mola) sproszkowanego kwasu adypinowego z 5 g (ok. 0,03 mola) sproszkowanego wodorotlenku barowego. Następnie montuje się aparaturę do destylacji prostej i kolbę umieszczoną w łaźni stopowej ogrzewa powoli, w ciągu 1–1,5 h, do temp. około 295°C. W tej temperaturze prowadzi się destylację około 2 h, aż do momentu, kiedy w kolbie pozostanie niewielka ilość suchej pozostałości. Destylat przenosi się do rozdzielacza i produkt ekstrahuje eterem. Warstwę eterową przemywa się niewielką ilością 5%-owego wodorotlenku sodowego, następnie wodą i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod normalnym ciśnieniem i dalej frakcjonuje przez sprawną kolumnę, zbierając frakcję o t. wrz. 128–131°C. Otrzymuje się 42 g cyklopentanonu; wydajność 73%.

4.4.5. Otrzymywanie kwasu 3-metylopentanowego

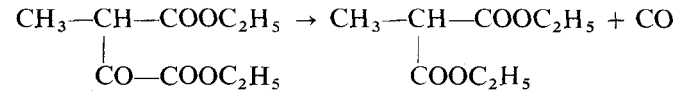


W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło i wkraplacz, umieszcza się 100 g (ok. 1,8 mola) wodorotlenku potasowego rozpuszczonego w 100 cm^3 wody. Po uruchomieniu mieszadła, do gorącego roztworu wkrapla się powoli 100 g (ok. 0,463 mola) *sec*-butylomalonianu dietylu. Mieszanina wrze spokojnie. Po wkropleniu całej ilości estru ogrzewa się ją łagodnie, utrzymując w temperaturze wrzenia przez 2 h. Rozcieńcza się ją 100 cm^3 wody, wymienia chłodnicę zwrotną na chłodnicę Liebiga i oddestylowuje 100 cm^3 cieczy, w celu usunięcia alkoholu powstałego wskutek hydrolizy. Pozostałą w kolbie ciecz ochładza się, uruchamia mieszadło i zakwasza, wkraplając powoli zimny roztwór 160 g stężonego kwasu siarkowego w 230 cm^3 wody. (**Uwaga!** Mieszanina rozgrzewa się, czasami nawet do wrzenia, dlatego też zaleca się bardzo powolne zakwaszanie.) Następnie całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia około 3 h. Pojawia się wówczas warstwa kwasu organicznego. Ponownie wymienia się chłodnicę zwrotną na chłodnicę Liebiga i roztwór poddaje się destylacji, przy jednoczesnym mieszaniu. Jako odbieralnik stosuje się rozdzielacz, z którego co jakiś czas warstwę wodną przenosi się do kolby destylacyjnej. Destylację prowadzi się około 8 h. Na koniec przeprowadza się ekstrakcję eterem, warstwę eterową suszy bezwodnym siarczanem magnezowym, usuwa rozpuszczalnik pod normalnym ciśnieniem i do pozostałości dodaje osuszony benzen. Ponownie oddesty-

lowuje się benzen, który usuwa resztki wody, po czym odbiera frakcję o t. wrz. 194–198°C. Otrzymuje się 30 g kwasu 3-metylopentanowego; wydajność 56%.

Metodę tę można stosować do otrzymywania innych pochodnych alkilowych kwasu octowego z odpowiednich pochodnych malonianu dietylu; przeciętna wydajność wynosi 55–70%.

4.4.6. Otrzymywanie metylomalonianu dietylu



Do dwuszyjnej kolby kulistej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i termometr, wlewa się 101 g (ok. 0,5 mola) α-etoksalilopropionianu etylu i ogrzewa na łaźni olejowej, do silnego wydzielania tlenku węgla (temp. ok. 130–150°C). (**Uwaga!** Reakcję należy prowadzić pod sprawnym wyciągiem.) Jeżeli wydzielanie gazu zaczyna się zmniejszać, należy temperaturę cieczy podnosić stopniowo, aż do wrzenia. Następnie kolbę chłodzi się i jej zawartość poddaje destylacji pod normalnym ciśnieniem. Otrzymuje się 78 g metylomalonianu dietylu o t. wrz. 195–198°C; wydajność 90%.

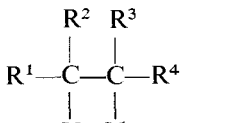
Analogicznie można otrzymać inne alkilowe pochodne malonianu dietylu z wydajnością 75–90%. Dla wyższych pochodnych termolizę prowadzi się pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym temperatura reakcji nie powinna przekraczać 200°C.

4.5. OKSYDATYWNE ROZRYWANIE WIĄZANIA C—C

Utlenianie 1,2-dioli i związków pokrewnych

Rozrywanie wiązań C—C w 1,2-diolach i związkach pokrewnych przeprowadza się bardzo często przy użyciu takich utleniaczy, jak: $Pb(OAc)_4$ — octan ołowiowy, HIO_4 — kwas nadjodowy, $NaIO_4$ — metanadjodan sodowy, $NaBiO_3$ — bizmutan sodowy itp. Reakcja zachodzi na ogół z dobrą wydajnością, a wytworzone związki karbonylowe — aldehydy i ketony — nie ulegają w tych warunkach dalszemu utlenieniu. Utlenianie kwasem nadjodowym i bizmutanem sodowym przeprowadza się w roztworach wodnych lub mieszaninach woda–dioksan, woda–aceton. Natomiast w reakcji utleniania octanem ołowiowym stosuje się benzen, kwas octowy, pirydynę lub tetrahydrofuran, przy czym szybkość reakcji można zwiększyć przez dodanie niewielkich ilości metanolu, wody lub kwasu trichlorooctowego. Utlenianie cyklicznych dioli zachodzi szybciej, gdy grupy hydroksylowe zajmują położenie *cis*. Utlenianie *trans*-dioli zachodzi bardzo powoli, a w niektórych przypadkach w ogóle nie zachodzi.

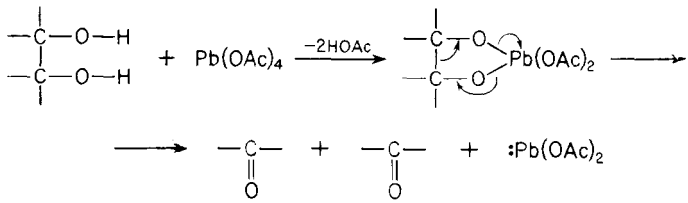
Jeżeli utlenianiu poddaje się związki typu 1,2-diolu



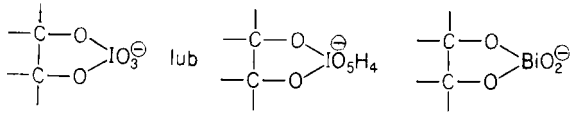
gdzie: X = Y = —OH
X = —OH, Y = —NHR
X = Y = —NHR

to produktami reakcji są aldehydy lub ketony, w zależności od podstawników R^1,R^2, R^3 i R^4. Produktami utlenienia α-hydroksyketonów są aldehydy (ketony) i kwasy karboksylowe, α-hydroksyaldehydów — aldehydy (ketony) i kwas mrówkowy lub dwutlenek węgla, α-diketonów — kwasy karboksylowe, α-hydroksykwasów — aldehydy (ketony) i dwutlenek węgla, natomiast utlenianie α-ketonokwasów prowadzi do powstania kwasów karboksylowych i dwutlenku węgla.

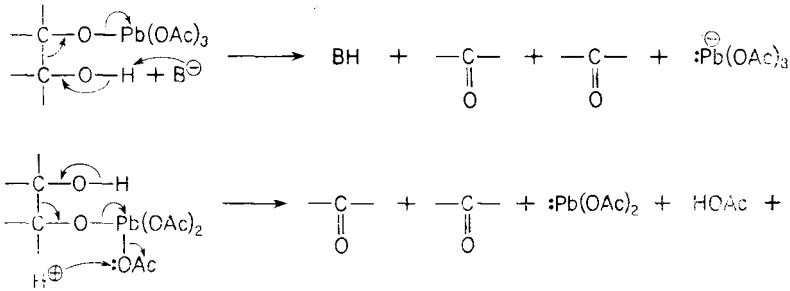
Rozpad 1,2-dioli pod wpływem wymienionych utleniaczy przebiega następująco:



W przypadku utleniania nadjodanami i bizmutanami, jako produkty przejściowe powstają cykliczne estry o następującej budowie:



Rozpad dioli może także zachodzić poprzez ester acykliczny, czego dowodem są reakcje katalizowane kwasem (CCl_3COOH) lub zasadą (H_2O, CH_3OH):



Analogiczne utlenianie dioli można przeprowadzić przy użyciu dwuchromianu potasowego w środowisku kwaśnym (H_2SO_4). Następuje wówczas także rozerwanie wiązania C—C, lecz wytworzone w tych warunkach aldehydy utleniają się do kwasów karboksylowych.

Ponieważ 1,2-diole otrzymuje się przeważnie z alkenów, zatem alkeny można poddawać bezpośredniemu utlenianiu:

1) mieszaniną $NaIO_4$–$KMnO_4$ przy pH 7–8, wobec węglanu potasowego w roztworach woda–alkohol *tert*-butylowy lub woda–aceton (*metoda Lemieux'go i von Rudloffa*);

2) mieszaniną $NaIO_4$–OsO_4 w roztworze woda–dioksan (*metoda Lemieux'go i Johnsona*);

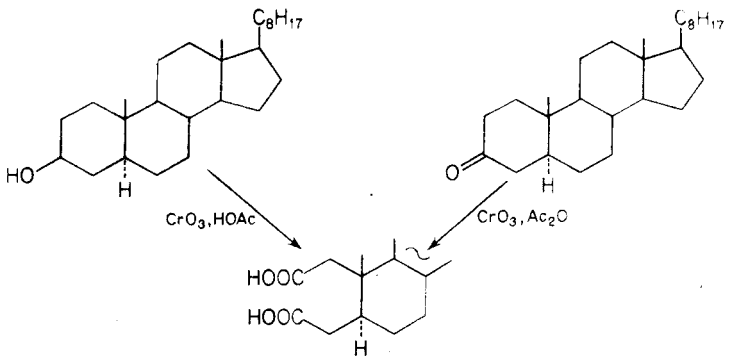
3) mieszaniną $NaIO_4$–RuO_4 (z $NaIO_4$ i RuO_2) w roztworze woda–aceton.

W powyższych metodach stosuje się znaczny nadmiar metanadjodanu sodowego, który z jednej strony utlenia powstające produkty hydroksylowania podwójnych wiązań,

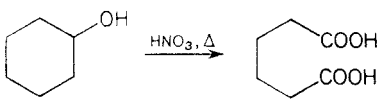
z drugiej zaś przez utlenianie regeneruje czynnik hydroksylujący użyty w niedomiarze. W przypadku utleniania metodą 1) lub 3), powstające przejściowo aldehydy są utleniane do kwasów karboksylowych.

Oksydatywne rozrywanie wiązań C—C w alkoholach i ketonach

W niektórych przypadkach zastosowanie silnego czynnika utleniającego, np. trójtlenku chromu w kwasie lub bezwodniku octowym, albo kwasu azotowego, może doprowadzić do oksydatywnego rozerwania wiązania między atomem węgla, przy którym znajduje się funkcja tlenowa, a sąsiadującym atomem węgla. Reakcje te zachodzą w wyższych temperaturach, a produktami są kwasy karboksylowe. Przykładami takich reakcji może być otrzymywanie kwasu adypinowego z cykloheksanolu **4.5.1** oraz kwasu 2,3-seko-5α-cholestano-2,3-diowego z 5α-cholestan-3β-olu lub 5α-cholestan-3-onu [6, 7]:



4.5.1. Otrzymywanie kwasu adypinowego



Do kolby trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, wlewa się 95 cm^3 stężonego kwasu azotowego i ogrzewa do wrzenia. Mieszając, dodaje się z wkraplacza kilka kropli cykloheksanolu dla zapoczątkowania reakcji. Po przereagowaniu (zanik oleistych kropli) wkrapla się powoli, przez 3 h, 25 g (0,25 mola) cykloheksanolu, utrzymując przez cały czas mieszaninę we wrzeniu. W celu zakończenia reakcji ogrzewanie kontynuuje się przez 20 min. Ciepłą zawartość kolby przenosi się do zlewki i odstawia do krystalizacji. Surowy kwas adypinowy odsącza się i przemywa 10 cm^3 zimnej wody. Oczyszcza się go przez rekrystalizację z 35 cm^3 stężonego kwasu azotowego. Odsączone kryształy przemywa się dwukrotnie zimną wodą, porcjami po 10 cm^3, i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 18 g kwasu adypinowego o t.t. 151–152°C; wydajność 49%.

Uwaga! Większa ilość cykloheksanolu w mieszaninie reakcyjnej może spowodować wybuch! Zachować ostrożność!

Bibliografia

1. Von E. Doering W., Urban R. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5938 (1956).
2. Shoppee C. W., Summers G. H. R., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2528.
3. Nazarova Z. N., Babaev Yu.A., Umanskaya L. G., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **5**, 17 (1969).
4. Goldfarb Ya. L., Marakatkina M. A., Belenkij L. I., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **6**, 132, (1970).
5. Šrogl J., Janda M., Stibor I., *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, **35**, 3462 (1970).
6. Shoppee C. W., Sly J. C. P., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 345.
7. Paranjape B. V., Pyle J. L., *J. Org. Chem.*, **36**, 1009 (1971).

Rozdział 5

WIĄZANIE WIELOKROTNE WĘGIEL—WĘGIEL

5.1. Reaktywność wiązania wielokrotnego węgiel–węgiel 254
5.2. Addycja elektrofilowa do wiązania wielokrotnego 257
5.3. Reakcje addycji elektrofilowej rozpoczynane atakiem protonu 259 5.3.1. Otrzymywanie chlorowcopochodnych w reakcji elektrofilowej addycji chlorowcowodorów do alkenów 262. 5.3.2. Otrzymywanie 5α-chlorocholestan-3β-olu 265. 5.3.3. Otrzymywanie kwasu 2-bromoakrylowego 265. 5.3.4. Otrzymywanie kwasów monohydroksyoktadekanowych 265. 5.3.5. Kwasowa hydroliza eterów winylowych na przykładzie eteru allilowo-winylowego 266
5.4. Reakcje addycji elektrofilowej rozpoczynane atakiem chlorowca 266 5.4.1. Otrzymywanie 1,2-dibromopochodnych w reakcji elektrofilowej addycji bromu 269. 5.4.2. Otrzymywanie kwasu *mezo*-dibromobursztynowego 269. 5.4.3. Otrzymywanie 1,1,2,2-tetrabromoetanu 269. 5.4.4. Otrzymywanie kwasu dibromofumarowego 270 5.4.5. Otrzymywanie chlorowcohydryn w reakcji addycji wolnego kwasu podhalogenawego 270. 5.4.6. Otrzymywanie hydroksy- i metoksybromopochodnych alkenów w reakcji z N-bromosukcynoimidem lub N-bromoacetamidem i ich wykorzystanie do otrzymywania epoksydów 270
5.5. Utlenianie alkenów 272
5.6. Addycja nukleofilowa do alkenów i alkinów 278 5.6.1. Otrzymywanie produktów cyjanoetylowania 283. 5.6.2. Otrzymywanie metylo(2-cyjanoetylo)aminy 286. 5.6.3. Otrzymywanie metylo-*bis*(2-cyjanoetylo)aminy 286. 5.6.4. Otrzymywanie związków z nowym wiązaniem węgiel–węgiel w reakcji Michaela 286. 5.6.5. Otrzymywanie (2-cyjanopropylo)malonianu dietylu w reakcji Michaela 287. 5.6.6. Otrzymywanie adduktów estrów kwasu acetylenodikarboksylowego z aminami lub trzeciorzędowymi alkoholami 287
5.7. Addycja rodnikowa 290 5.7.1. Otrzymywanie izomerycznych bromopochodnych metylocykloheksanu 292. 5.7.2. Otrzymywanie sulfidu dipropylowego 292
5.8. Addycja wodoru do alkenów i alkinów (katalityczne uwodornienie) 295 5.8.1. Otrzymywanie 5α-cholestan-3β-olu 297
5.9. Reakcje cykloaddycji 298 5.9.1. Otrzymywanie adduktów reakcji Dielsa–Aldera 301. 5.9.2. Otrzymywanie bezwodnika kwasu *endo-cis*-4-cykloheksen-1,2-dikarboksylowego 303
Bibliografia 304

5.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA WIELOKROTNEGO WĘGIEL–WĘGIEL

Wiązanie wielokrotne między dwoma atomami węgla występuje w związkach nienasyconych. Wiązania wielokrotne, podwójne lub potrójne, wykazują wiele cech wspólnych, lecz niecałkowicie analogicznych. Na skutek różnic w budowie elektronowej reaktywność wiązania wielokrotnego jest inna, niż reaktywność pojedynczego wiązania węgiel–węgiel. Wiązanie podwójne charakteryzuje się następującymi cechami:

1. Trygonalna hybrydyzacja sp^2 atomów węgla tworzących wiązanie; kąty walencyjne wynoszą wtedy 120°, a w miejscu podwójnego wiązania występuje spłaszczenie cząsteczki.

2. Skrócenie długości wiązań σ sp^2–sp^2, w porównaniu z długością pojedynczego wiązania σ sp^3–sp^3 (odpowiednio 0,134 nm i 0,153 nm).

3. Zahamowana rotacja, która umożliwia występowanie izomerów geometrycznych *cis–trans*.

Cechy charakterystyczne wiązania potrójnego:

1. Digonalna hybrydyzacja *sp* atomów węgla tworzących wiązanie; kąty walencyjne wynoszą 180°.

2. Dalsze skrócenie długości wiązania σ *sp–sp* (0,121 nm) w porównaniu z długością pojedynczego wiązania σ sp^3–sp^3 i podwójnego wiązania σ sp^2–sp^2. Wiązania σ C—H w alkinach są także krótsze niż wiązania C—H w alkenach i alkanach (odpowiednio 0,108 nm, 0,1103 nm i 0,111 nm).

3. Liniowość fragmentu cząsteczki, w którym występuje potrójne wiązanie i związany z tym brak izomerów geometrycznych.

Charakterystyczne, wspólne cechy obu rodzajów wiązań wielokrotnych wynikają z nagromadzenia elektronów π między atomami węgla tworzącymi wiązanie i z dużej polaryzowalności chmury elektronowej. Nagromadzenie elektronów nadaje cząsteczce właściwości nukleofilowe i powoduje, że cząsteczka związku nienasyconego jest podatna na różnego typu reakcje addycji, szczególnie na addycję elektrofiłową. Podstawniki znajdujące się przy wiązaniu wielokrotnym mają wpływ nie tylko na gęstość chmury elektronowej i możliwość dysponowania nią, lecz także na jej polaryzowalność i zdolność do podziału, a zatem mają wpływ zarówno na łatwość reakcji przyłączenia, jak też na jej mechanizm i kierunek. Sprzężenie wiązania wielokrotnego z silną grupą elektronoakceptorową (CO_2R, CO_2H, $>C=O$, $—C\equiv N$ itd.) powoduje uwrażliwienie cząsteczki na atak nukleofilowy. Związki z wiązaniem wielokrotnym są także podatne na reakcje addycji

Tabela 5.1

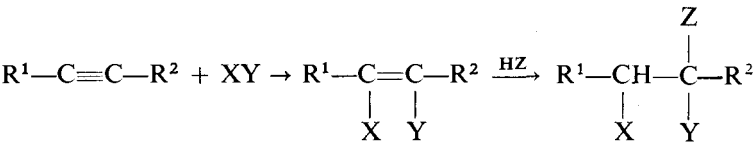
Klasyfikacja reakcji addycji do podwójnego wiązania

Typ reakcji addycji	Przykłady reakcji
Addycja elektrofilowa	1. addycja mocnych i słabych kwasów (reakcje rozpoczynane atakiem protonu) 2. addycja chlorowców (X_2, $X^{\oplus}$ z kwasów podhalogenawych, N-bromosukcynoimidu, N-bromoacetamidu itp.) 3. alkilowanie lub acylowanie katalizowane kwasami Lewisa 4. utlenianie tlenem, nadtlenokwasami, tlenkami metali 5. oligomeryzacja i polimeryzacja kationowa
Addycja nukleofilowa	1. redukcja rozpuszczającymi się metalami 2. reakcja Michaela (m.in. cyjanoetylowanie) 3. addycja alkoholi, tioli, amin, fosfin katalizowana kwasami lub zasadami (tworzenie wiązań C—O, C—S, C—N, C—P)
Addycja rodnikowa	1. addycja HX, związków siarki i fosforu, katalizowana nadtlenkami 2. addycja karbenów i nitrenów 3. uwodornienie katalityczne
Cykloaddycja	1. reakcja Dielsa–Aldera [2+4] 2. utlenianie ozonem 3. borowodorowanie

homolitycznej oraz cykloaddycji dipolarnej. Reakcje addycji, jakim ulega wiązanie podwójne, są podane z pewnymi uproszczeniami w tab. 5.1.

Mimo że nagromadzenie elektronów między atomami węgla tworzącymi wiązanie potrójne jest większe niż w alkenach, alkiny trudniej ulegają addycji elektrofilowej niż alkeny. Natomiast szczególnie łatwo przyłączają odczynniki o właściwościach nukleofilowych, takie jak alkohole, aminy, tiole itp. Mniejsza nukleofilowość alkinów w porównaniu z alkenami jest spowodowana zwiększonym udziałem orbitalu *s* w pojedynczym wiązaniu σ alkinów. Zwiększony udział orbitalu *s* sprawia także, iż alkiny są mniej niż alkeny podatne na rozpad homolityczny, a co się z tym wiąże, na wszelkie reakcje addycji rodnikowej.

Wiele reakcji addycji, a szczególnie addycji elektrofilowej do potrójnego wiązania, przebiega stopniowo. Jest to spowodowane wpływem, jaki wywiera podstawnik wprowadzony w pierwszym etapie reakcji. Można zatem stosunkowo łatwo zatrzymać reakcję na stadium alkenu:

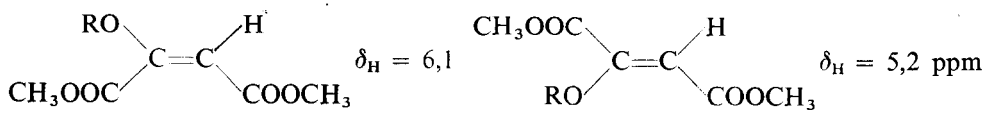


Duże znaczenie, jakie alkiny mają w syntezie organicznej, wynika właśnie z faktu, że po łatwym przyłączeniu cząsteczki o właściwościach elektrofilowych lub nukleofilowych powstają z alkinów produkty, w których pozostaje jeszcze jedno aktywne wiązanie wielokrotne. W syntezie wykorzystuje się przede wszystkim reakcje addycji o stereospecyficznym przebiegu, podczas których otrzymuje się *cis*- lub *trans*-alkeny o dużym stopniu czystości. Izomery geometryczne otrzymywane podczas addycji do alkinów można rozróżnić na podstawie analizy spektralnej (IR, NMR) lub chromatografii gazowej — patrz rozdz. 2.

Charakterystyka spektralna alkenów i alkinów

Charakterystyczne częstotliwości absorpcji w podczerwieni wiązań C=C, C≡C, =C—H, ≡C—H są podane w tab. 2.3. Wartości przesunięć chemicznych protonów występujących przy podwójnym lub potrójnym wiązaniu są przedstawione w tab. 2.32.

W widmach PMR protony alkenów są znacznie odsłaniane. W zależności od podstawników, znajdujących się przy podwójnym wiązaniu, sygnały protonów alkenowych mogą znaleźć się w zakresie od (δ) 7,6 do 4,8 ppm. Na wartość przesunięcia chemicznego protonów alkenowych w widmach PMR wpływa znacznie usytuowanie podstawników wokół podwójnego wiązania. Dwa izomeryczne alkeny można zatem łatwo rozróżnić na podstawie ich widm PMR. Na przykład w pochodnych kwasu fumarowego (izomer *trans*) wartość δ_H wynosi 5,2 ppm, a w pochodnych kwasu maleinowego (izomer *cis*) wartość δ_H wynosi 6,1 ppm, ze względu na odsłaniający wpływ grupy karboalkoksylowej, usytuowanej po tej samej stronie cząsteczki co rozpatrywany proton:



Izomeryczne *cis* i *trans* alkeny różnią się także między sobą częstością drgań deformacyjnych wiązania C—H. Izomery *trans* wykazują w IR pasma przy 1310–1290 cm^{-1} i przy 980–960 cm^{-1}, natomiast izomery *cis* — przy 1420–1400 cm^{-1}. Postęp reakcji addycji do podwójnego wiązania można śledzić obserwując zanikanie w widmie IR charakterystycznych pasm absorpcji w zakresie 1690–1600 cm^{-1} oraz pasm absorpcji drgań deformacyjnych wiązania C—H. Reakcje addycji do wiązań wielokrotnych są przedmiotem prac monograficznych [1–4].

5.2. ADDYCJA ELEKTROFILOWA DO WIĄZANIA WIELOKROTNEGO

Addycja elektrofilowa do wiązania wielokrotnego zachodzi tym łatwiej, im silniejsze właściwości elektrofilowe ma czynnik atakujący i im większa jest gęstość chmury elektronowej na trygonalnych atomach węgla. Gęstość chmury elektronowej zależy od rodzaju podstawników znajdujących się w sąsiedztwie wiązania. Podstawniki wykazujące dodatni efekt indukcyjny ($+I$) oraz dodatni efekt mezomeryczny ($+M$) wyraźnie ją zwiększają. Podatność alkenów na reakcje addycji elektrofilowej maleje w szeregu, w którym dla porównania umieszczono chlorek winylu:

$$CH_3{-}C(CH_3){=}CH_2 > CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_3 > CH_3{-}CH{=}CH_2 > CH_2{=}CH_2 > CH_2{=}CH{-}Cl.$$

Podstawniki wykazujące efekty ($-I$, $+M$) zmniejszają reaktywność podwójnego wiązania. Na przykład etery winylowe $R\ddot{O}{-}CH{=}CH_2$ lub enaminy $\ddot{N}{-}C{=}CH_2$ bardzo trudno ulegają addycji elektrofilowej. Im słabsze właściwości nukleofilowe posiada dany alken, tym wymaga silniejszego odczynnika elektrofilowego, np. etylen, słabiej nukleofilowy w porównaniu z 2-butenem, przyłącza łatwo bromo- i jodowodór, natomiast nie przyłącza chlorowodoru.

Do czynników elektrofilowych, których działanie na podwójne wiązanie prowadzi do pochodnych o dużym znaczeniu w syntezie organicznej, należą:

1) kationy nieorganiczne: $H^{\oplus}$, $Br^{\oplus}$, $Cl^{\oplus}$ lub spolaryzowany chlorowiec $X^{\delta+}\ldots X^{\delta-}$, $Ag^{\oplus}$, $Hg^{2\oplus}$, lub jony innych metali;

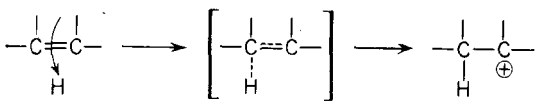
2) kwasy Lewisa: $AlCl_3$, $ZnCl_2$, BF_3, SO_3;

3) karbokationy $(H)R^1{-}\overset{\oplus}{C}(R^2(H))(R^2(H))$

Mechanizm addycji elektrofilowej jest trójetapowy. W pierwszym etapie czynnik elektrofilowy atakuje nukleofilowe wiązanie podwójne i tworzy z nim kompleks π:

$$-\overset{|}{C}{=}\overset{|}{C}- + H^{\oplus} \longrightarrow -\overset{|}{C}{\neq}\overset{|}{C}-\ (H)$$

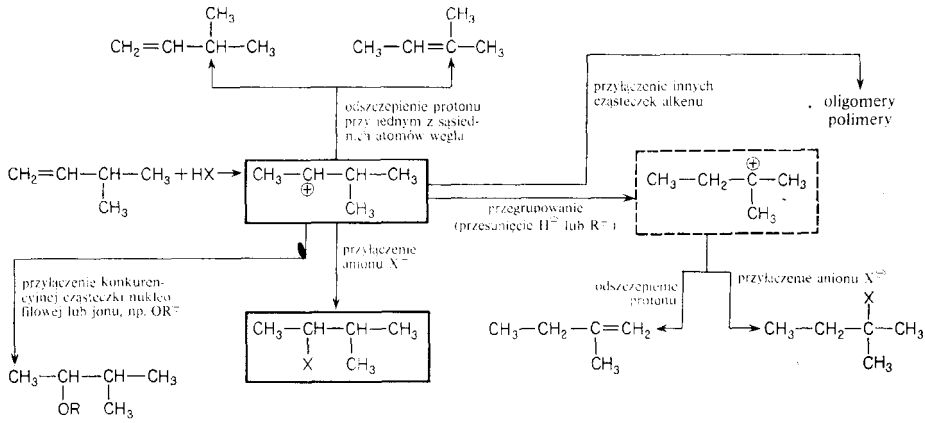
W drugim etapie kompleks π przekształca się w karbokation. Szybkość tworzenia się karbokationu jest etapem decydującym o szybkości reakcji.



W trzecim etapie następuje stabilizacja karbokationu. Od sposobu, w jaki ta stabilizacja następuje, zależy końcowy produkt reakcji. Wielokierunkowość reakcji addycji elektrofilowej na przykładzie przyłączenia HX do 3-metylo-1-butenu jest przedstawiona na schemacie 5.1.

Schemat 5.1

Wielokierunkowość reakcji addycji elektrofilowej do podwójnego wiązania na przykładzie przyłączenia H—X do 3-metylo-1-butenu



Oprócz właściwego produktu addycji, czyli 2-halogeno-3-metylobutanu, w reakcji otrzymuje się również izomeryczne produkty przyłączenia, izomeryczne alkeny, produkty addycji konkurencyjnych jonów, jak również polimery. Ostateczny produkt reakcji oraz jego czystość zależą przede wszystkim od rodzaju i stężenia cząsteczek nukleofilowych w mieszaninie reagującej (alkenu, związków aromatycznych, obcych jonów), a także od warunków reakcji, takich jak: obecność katalizatora i jego stężenie, rodzaj rozpuszczalnika, temperatura itd. Staranny dobór warunków reakcji pozwala często wyeliminować reakcje uboczne i otrzymać właściwy produkt z dużą wydajnością.

Kierunek reakcji addycji elektrofilowej

Jeżeli wiązanie podwójne znajduje się między dwoma różnie podstawionymi atomami węgla, to daje się zauważyć wyraźna kierunkowość reakcji, ujęta *regułą Markownikowa*:

> Kierunek reakcji elektrofilowej addycji jest taki, by przejściowo powstał w jej drugim etapie najstabilniejszy (najbardziej rozgałęziony) karbokation.

Podstawniki o silnym ujemnym efekcie indukcyjnym lub mezomerycznym ($-I$, $-M$) powodują aktywację alkenu na działanie czynników nukleofilowych, a w konsekwencji prowadzą do powstawania produktów niezgodnych z regułą Markownikowa.

Trwałość karbokationu $R^1—\overset{\oplus}{C}(R^3)—R^2$ zależy od rodzaju podstawników R^1, R^2, R^3 oraz od możliwości rozproszenia ładunku. Szybkość reakcji addycji elektrofilowej zależy również od stabilności tworzącego się przejściowo karbokationu, przy czym karbokation trwalszy z reguły tworzy się szybciej.

Słuszność reguły Markownikowa można zauważyć na następujących przykładach:

1. W reakcji przyłączania bromowodoru do 2-heksenu powstają dwa izomery bromoheksanu, podstawionego bromem w pozycji 2 i 3, w stosunku 1:1. Zatem powstające prześciowo karbokationy:

$CH_3—CH_2—CH_2—CH(H)—\overset{\oplus}{C}H—CH_3$ oraz $CH_3—CH_2—CH_2—\overset{\oplus}{C}H—CH(H)—CH_3$

nie są w szczególny sposób uprzywilejowane.

2. W reakcji przyłączania bromowodoru do 2-metylopropenu $CH_3—C(CH_3)=CH_2$ powstaje z wydajnością 99% bromek *tert*-butylu. Z dwóch możliwych, przejściowych karbokationów $CH_3—\overset{\oplus}{C}(CH_3)—CH_2(H)$ oraz $CH_3—C(H)(CH_3)—\overset{\oplus}{C}H_2$, pierwszy jest znacznie trwalszy i powstaje szybciej. Przykłady reakcji addycji elektrofilowej przedstawione w tab. 5.2 i 5.3 zostały tak dobrane, by zilustrować słuszność reguły Markownikowa.

Addycja odczynników elektrofilowych do alkinów zachodzi z reguły trudniej niż do alkenów, choć jej mechanizm jest zupełnie analogiczny. W przypadku alkinów różnie podstawionych kierunek reakcji addycji jest zgodny z regułą Markownikowa. Obecne w cząsteczce alkinu podstawniki elektronoakceptorowe pogłębiają różnice między reaktywnością wiązania podwójnego i potrójnego w tej reakcji, aktywując alkiny na atak odczynników nukleofilowych. Podstawniki elektronoakceptorowe usytuowane w sąsiedztwie potrójnego wiązania zwiększają też podatność alkinu na bromowanie, przebiegające zgodnie z mechanizmem addycji elektrofilowej. Przejawia się to na przykład w tym, że acetylenodikarboksylan etylu łatwiej ulega bromowaniu niż fumaran dietylu.

5.3. REAKCJE ADDYCJI ELEKTROFILOWEJ ROZPOCZYNANE ATAKIEM PROTONU

Reakcje addycji elektrofilowej rozpoczynane atakiem protonu są to reakcje przyłączania mocnych kwasów, alkoholi, tioli oraz wody. Reakcje te mają duże znaczenie w syntezie organicznej i są wykorzystywane w przemyśle.

Addycja chlorowcowodorów

Wszystkie chlorowcowodory przyłączają się do alkenów, chociaż z różną łatwością. Łatwość przyłączania zwiększa się w miarę zmniejszania się energii wiązania chlorowiec–wodór w kolejności: F > Cl > Br > I. Największe znaczenie preparatywne ma addycja chlorowodoru i bromowodoru, jednak ta ostatnia jest nieco komplikowana łatwością, z jaką zachodzi konkurencyjna reakcja addycji rodnikowej, podczas której tworzą się produkty wbrew regule Markownikowa. Aby otrzymać produkty przyłączenia bromo-

wodoru do alkenu zgodnie z regułą Markownikowa, należy ściśle przestrzegać, by używane rozpuszczalniki były dokładnie pozbawione nadtlenków, katalizujących przyłączenie rodnikowe. Reakcję dobrze jest prowadzić w atmosferze beztlenowej, w rozpuszczalnikach polarnych, przy dużym stężeniu reagujących substancji. Na przebieg reakcji korzystnie wpływa obecność katalizatorów, takich jak mocne kwasy, halogenki glinu i żelaza, a także substancji niszczących powstające rodniki, jak rezorcyna, pirokatechol, difenyloamina, bromki cynku i talu, i inne.

W reakcji addycji chlorowodoru addycja rodnikowa nie jest reakcją konkurencyjną, ze względu na dużo większą energię potrzebną do homolitycznej dysocjacji wiązania H—Cl niż H—Br. Ślady jodu obecne w roztworach jodowodoru i jodków organicznych spełniają skutecznie rolę antyutleniacza, zatem rodnikowa addycja jodowodoru praktycznie nie zachodzi.

Jeżeli reakcja addycji chlorowcowodorów przebiega w obecności wody, to łatwo może zajść konkurencyjna reakcja tworzenia chlorowcohydryn. Z tego względu wszystkie reakcje elektrofilowej addycji chlorowcowodorów do alkenów należy prowadzić w warunkach bezwodnych. Niższe alkeny (do oktenu) mogą reagować w fazie gazowej, pod normalnym lub zwiększonym ciśnieniem, w obecności porowatej substancji, jak węgiel aktywny lub silikażel. Typowe procedury otrzymywania produktów addycji zgodnie z regułą Markownikowa podano w **5.3.1** i **5.3.2.**

Do alkinów chlorowcowodory przyłączają się równie łatwo jak do alkenów. Reakcja ma przebieg jonowy, przy czym mogą powstawać produkty przyłączenia jednego lub dwóch moli cząsteczek chlorowcowodoru. Chlorowodór lub bromowodór przyłącza się do niższych alkinów bądź w fazie gazowej, w obecności katalizatora osadzonego na nośniku, bądź też w fazie ciekłej, w lodowatym kwasie octowym, czyli podobnie jak do alkenów. Dobierając substraty w odpowiednim stosunku molowym i stosując łagodne warunki reakcji, addycję można z łatwością zatrzymać na stadium monochlorowcoalkenu **5.3.3.** Jodowodór przyłącza się do alkinów tylko w stosunku molowym 1:1. Podstawienie przy potrójnym wiązaniu grupami elektronoakceptorowymi zmienia charakter addycji na nukleofilowy. Reakcja przyłączania chlorowcowodorów do alkinów ma ogromne znaczenie w przemyśle, np. przy otrzymywaniu chlorku i bromku winylu, chloroprenu i innych związków używanych do produkcji polimerów.

Addycja mocnych kwasów nieorganicznych

Alkeny przyłączają cząsteczki mocnych (tlenowych) kwasów nieorganicznych tworząc odpowiednie estry. Addycja przebiega zgodnie z regułą Markownikowa. Reakcja ze stężonym kwasem azotowym ma małe znaczenie preparatywne ze względu na powstawanie mieszaniny produktów utlenienia i pochodnych nitrowych oraz estrów azotowych i związków nitrozowych. Jedynie 2-metylopropen i 2-metylo-2-buten tworzą z nim odpowiednie estry, szybko i z dużą wydajnością.

Addycja kwasów organicznych

Kwasy organiczne przyłączają się także do alkenów tworząc estry. Reakcja przebiega z ustaleniem się stanu równowagi, którą korzystnie zmienia dodatek mocnego kwasu mineralnego. Addycja zachodzi tym łatwiej, im mocniejszy jest przyłączający się kwas

i im bardziej rozgałęziony jest alken. Jest to więc dogodna metoda otrzymywania estrów alkoholi trzeciorzędowych. Metodę tę wykorzystuje się m. in. do otrzymywania estrów terpenów. Aby powstał ester, wystarczy zmieszać ze sobą substraty w stosunku równomolowym, dodać odpowiedni katalizator, a następnie odstawić na pewien czas w temperaturze pokojowej.

Alkeny z wiązaniem podwójnym przy drugorzędowym atomie węgla reagują trudniej. Estry kwasu mrówkowego łatwo ulegają hydrolizie, dlatego reakcja addycji tego kwasu jest wykorzystywana do otrzymywania monohydroksypochodnych alkanów **5.3.4.**

Addycja alkoholi i tioli

Znaczenie przemysłowe reakcji addycji alkoholi do alkenów wynika z dostępności 2-metylopropenu i propenu, które najszybciej ulegają addycji ze związkami hydroksylowymi.

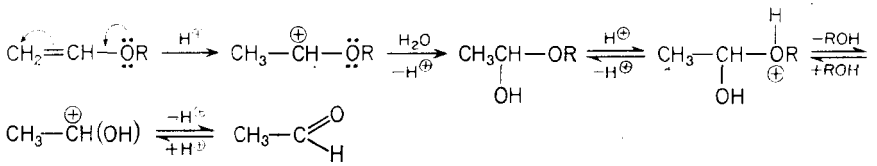
Cykliczne alkeny reagują z alkoholami, jeżeli mają w cząsteczce wiązanie pomiędzy drugo- i trzeciorzędowym atomem węgla. Najłatwiej reagują alkohole pierwszorzędowe, natomiast trzeciorzędowe nie reagują wcale.

Addycja tioli do alkenów przebiega zwykle według mechanizmu wolnorodnikowego, jednak w obecności siarki jako katalizatora udaje się uzyskać produkty przyłączenia zgodnie z regułą Markownikowa. Skłonność tioli do reakcji addycji elektrofilowej uzależniona jest od położenia podwójnego wiązania w cząsteczce alkenu; najłatwiej reagują związki z końcową grupą winylową. Reaktywność tioli zmniejsza się w szeregu: aryl—SH; $HO_2C—CH_2—SH > R—CH_2—SH > R^1R—CH—SH > R^1R^2R\,C—SH$. O łatwości addycji tioli do alkenów świadczy fakt, że kwas merkaptooctowy $HS—CH_2—COOH$ jest używany do ilościowego oznaczania związków nienasyconych w tłuszczach i olejach.

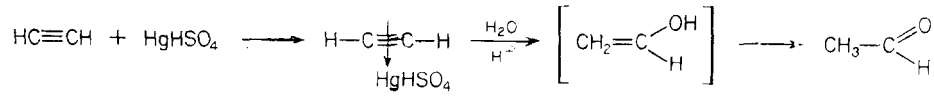
Do potrójnego wiązania alkinów alkohole i tiole przyłączają się przede wszystkim zgodnie z mechanizmem addycji nukleofiłowej.

Addycja wody

Addycja wody do alkenów jest reakcją odwrotną do dehydratacji alkoholi. Reaktywność alkenów typu $XCH=CHR$ względem wody zmienia się zależnie od rodzaju podstawnika X. Dezaktywujący wpływ podstawnika X wzrasta w szeregu: CH_3O, allil < C_6H_5 < $< CH_3OCH_2 < ClCH_2 < H < Cl$, CO_2H. Reakcję addycji wody do alkenów katalizuje dodatek rozcieńczonych kwasów nieorganicznych. Nie ma ona większego znaczenia preparatywnego, jednak w przypadku eterów winylowych, ponieważ przebiega z rozerwaniem wiązania C—O, jest wykorzystywana do ilościowego ich oznaczania. Reakcję addycji wody wykorzystuje się także do otrzymywania, na skalę półtechniczną, aldehydu octowego z eterów: winylowo-butylowego i winylowo-izopentylowego. Mechanizm reakcji jest następujący:



Addycja wody do alkinów ma ogromne znaczenie w przemyśle. W reakcji przyłączenia wody do acetylenu, katalizowanej solami rtęci, powstaje aldehyd octowy:



5.3.1. Otrzymywanie chlorowcopochodnych w reakcji elektrofilowej addycji chlorowcowodorów do alkenów

Wybór metody otrzymywania monochlorowcopochodnych w reakcji elektrofilowej addycji chlorowcowodorów do alkenów zależy od właściwości alkenów. Najczęściej jednak stosuje się następujące metody:

Metoda A (dla alkenów ciekłych lub stałych). Przez roztwór alkenu w odpowiednim, najczęściej polarnym, rozpuszczalniku przepuszcza się silny strumień suchego chlorowcowodoru. Reakcję prowadzi się na ogół w temp. od -20 do $+20°C$, zatem kolbę reakcyjną należy chłodzić. Pochłonięcie stechiometrycznej ilości chlorowcowodoru oznacza koniec reakcji.

Metoda B (dla alkenów ciekłych lub stałych). Do kolby reakcyjnej zawierającej ciekły alken lub roztwór alkenu wprowadza się, mieszając, nasycony roztwór chlorowcowodoru w lodowatym kwasie octowym lub w wodzie; temperatura reakcji od 0 do 20°C.

Metoda C (dla alkenów gazowych lub ciekłych — bardzo lotnych). Reakcję addycji prowadzi się w autoklawie, odpornym na działanie chlorowcowodoru, w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej.

Metoda D (dla alkenów gazowych lub ciekłych — bardzo lotnych). Przez roztwór chlorowcowodoru w lodowatym kwasie octowym przepuszcza się silnym strumieniem gazowy, suchy alken. Temperatura i kontrola biegu reakcji jak w metodzie A.

Otrzymywane chlorowcopochodne różnią się znacznie polarnością od wyjściowych alkenów, zatem przebieg reakcji można kontrolować za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Wyodrębnianie chlorowcopochodnych otrzymanych powyższymi metodami zależy od właściwości produktu i od rozpuszczalnika stosowanego w reakcji:

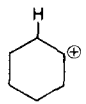
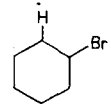
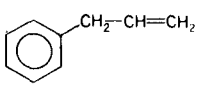
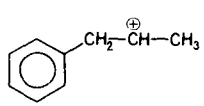
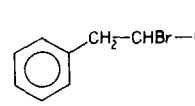
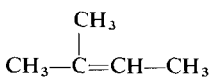
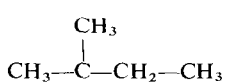
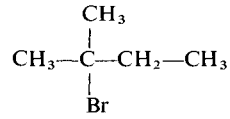
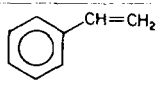
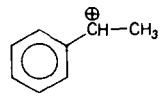
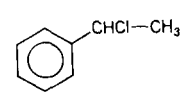
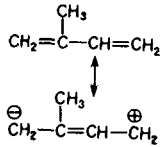
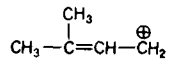
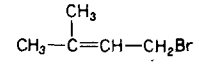
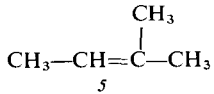
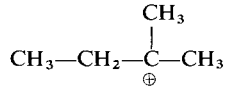
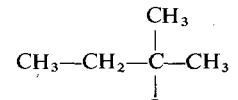
Metoda a. Jeżeli reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, to surowy produkt przemywa się wodą, wodnym roztworem węglanu sodowego, powtórnie wodą, osusza i rozdziela przez destylację.

Metoda b. Jeżeli reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą, to surowy produkt wylewa się do wody i ekstrahuje mało polarnym rozpuszczalnikiem. Dalej postępuje się tak, jak w metodzie a.

Stałe chlorowcopochodne oczyszcza się przez krystalizację (po wytrąceniu z roztworu odpowiednim rozpuszczalnikiem lub po oddestylowaniu rozpuszczalnika użytego do ekstrakcji).

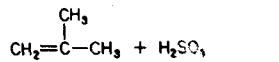
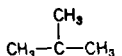
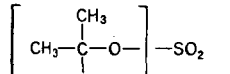
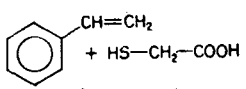
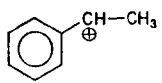
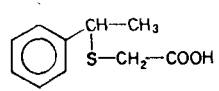
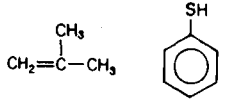
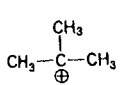
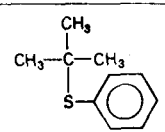
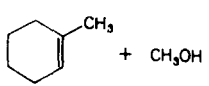
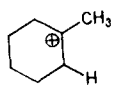
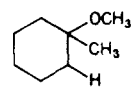
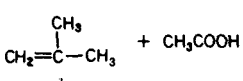
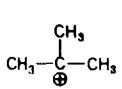
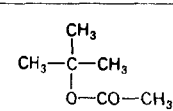
Chlorowcopochodne otrzymywane według opisanych metod są przedstawione w tab. 5.2. W tabeli 5.3 podano przykłady innych reakcji addycji do alkenów, rozpoczynanych atakiem protonu.

Chlorowcopochodne otrzymywane w reakcji addycji elektrofilowej chlorowcowodorów do alkenów

Substraty: wzór alkenu (rozpuszczalnik)	chlorowcowodór	Wzór pośredniego karbokationu	Temperatura reakcji [°C]	Metoda i czas reakcji [h]	Produkt: wzór	metoda wyodrębniania	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
1 (chloroform)	HBr	 *1a*	−20	**A** 3,5	 *2*	**a**	53–55/45	76
 *3* (kwas octowy)	HBr	 *3a*	20	**A** 2	 *4*	**b** (eter)	77–80/15	71
 *5* (aceton)	HBr	 *5a*	0	**A** 1	 *6*	**b** (eter lub benzen)	107–108	65
 *7* (ksylen)	HCl	 *7a*	50	**C** 1†	 *8*	**a**	85–86	75
 *9*	HBr	 *9a*	0	**D** 24	 *10*	**a**	27–30/16	74
 *5*	HI	 *5a*	0	**D** 12	 *11*	**a**	127–128	81

† Przepuszczanie gazowego chlorowodoru przez roztwór styrenu w ksylenie pod normalnym ciśnieniem wymaga 40h do uzyskania tej samej wydajności.

Produkty elektrofilowej addycji do alkenów rozpoczynanej atakiem protonu

Substraty (rozpuszczalnik)	Przejściowy karbokation	Metoda		Temperatura reakcji [°C] (czas reakcji [h])	Produkt		
		otrzymywania	oczyszczania (rozpuszczalnik)		wzór	t. wrz. [°C/hPa] (t. t. [°C])	wyd. [%]
 *1*	 *1a*	**5.3.1 D**	**b**	−5	 *2*	98/3	100
 *3* *4*	 *3a*	**5.3.3**	**a**†	20 (24)	 *5*	(57–59)	80
 *1* *6*	 *1a*	**5.3.1**††	**b**††† (eter)	0	 *7*	73–75/7	70
 *8*	 *8a*	**5.3.4**†ᵒᵒᵒ	**b** (pentan)	65 (210)	 *9*	150–153,5	83
 *1* (dioksan)	 *1a*	**5.3.1 D**††††	**b** (eter)	10 (16)	 *10*	97–98	95

† Po zadaniu mieszaniny produktów nasyconym roztworem węglanu sodowego należy wytrącić produkt roztworem kwasu solnego o stężeniu 5 mol/dm³.

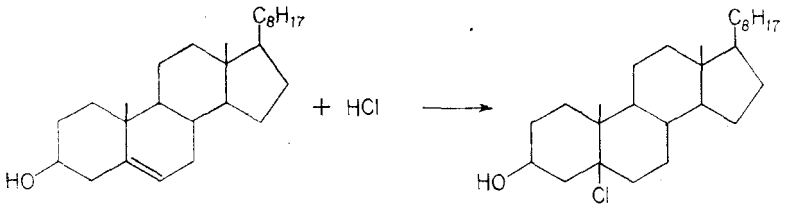
†† Przez kolbę zawierającą 75%-owy kwas siarkowy przepuszcza się gazowy 2-metylopropen aż do pochłonięcia stechiometrycznej jego ilości. Do uzyskanej mieszaniny wkrapla się o połowę mniejszą ilość stechiometryczną benzenotiolu.

††† Mieszaninę produktów zadaje się w temperaturze pokojowej kawałkami lodu.

†††† W reakcji stosuje się katalityczne ilości stężonego kwasu siarkowego. Po pochłonięciu 2-metylopropenu mieszaninę produktów pozostawia się na kilka godzin w zatopionej ampułce.

†ᵒᵒᵒ W reakcji jako katalizator stosuje się monohydrat kwasu *p*-toluenosulfonowego.

5.3.2. Otrzymywanie 5α-chlorocholestan-3β-olu



W kolbie trójszyjnej†, chłodzonej w wodzie z lodem, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło magnetyczne oraz rurkę do wprowadzania gazu, przyrządza się roztwór 10 g cholesterolu w 100 cm^3 chloroformu. Przez kolbę przepuszcza się silnym strumieniem suchy chlorowodór w ciągu 10–16 h. Pod koniec reakcji z roztworu wytrąca się niewielka ilość produktu, który należy rozpuścić dodając kilka cm^3 chloroformu. Otrzymany lekko żółty roztwór wytrząsa się z rozcieńczonym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, oddziela warstwę chloroformową i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie roztwór odparowuje się na wyparce obrotowej do objętości około 40 cm^3 i dodaje 80 cm^3 eteru naftowego o t. wrz. 60–80°C. Wytrącony produkt oczyszcza się przez rekrystalizację z mieszaniny chloroform–eter naftowy (1 :2). 5α-Chlorocholestan-3β-ol (t.t. 157–158°C) otrzymuje się z wydajnością 75%.

5.3.3. Otrzymywanie kwasu 2-bromoakrylowego

$$HC{\equiv}C{-}COOH + HBr \rightarrow \underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{HC}}{=}\underset{\displaystyle H}{\underset{|}{C}}{-}COOH$$

W kolbie Erlenmeyera przyrządza się mieszaninę kwasu propiolowego oraz nasyconego roztworu bromowodoru w wodzie, zawierającego stechiometryczną ilość HBr. Mieszaninę pozostawia się na kilkanaście godzin w temp. 0°C. Produkt addycji wytrąca się w postaci krystalicznej. Kryształy przemywa się niewielką ilością zimnej wody i suszy w eksykatorze próżniowym nad stałym wodorotlenkiem potasowym. Kwas (*E*)-2-bromoakrylowy (t.t. 121–123°C) uzyskuje się po krystalizacji z ligroiny; wydajność 60%. Kwas (*Z*)-2-bromoakrylowy otrzymuje się z ługów pokrystalicznych (t.t. 55°C).

5.3.4. Otrzymywanie kwasów monohydroksyoktadekanowych [5]

$$C_8H_{17}CH{=}CH(CH_2)_7COOH + HCOOH \rightarrow C_9H_{19}\underset{\displaystyle OCOH}{\underset{|}{CH}}{-}(CH_2)_7COOH +$$

$$+ C_8H_{17}\underset{\displaystyle OCOH}{\underset{|}{CH}}{-}(CH_2)_8COOH \xrightarrow{\text{hydroliza}} C_9H_{19}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}(CH_2)_7COOH +$$

$$+ C_8H_{17}\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{CH}}{-}(CH_2)_8COOH$$

† Reakcja zachodzi znacznie szybciej pod zwiększonym ciśnieniem, w autoklawie odpornym na działanie chlorowodoru.

W kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i rurkę do wprowadzania gazu, przyrządza się mieszaninę 0,35 mola cząsteczek kwasu oleinowego, 200 cm^3 bezwodnego kwasu mrówkowego i 1 cm^3 kwasu nadchlorowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w atmosferze azotu przez 5–15 min. W temperaturze 90–100°C mieszanina staje się homogeniczna. Nadmiar kwasu mrówkowego oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddaje się hydrolizie, ogrzewając we wrzeniu przez 15 min ze 100%-owym nadmiarem roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 6 mol/dm^3. Gorącą mieszaninę wylewa się powoli i ostrożnie, stale mieszając, do zlewki z roztworem kwasu solnego o stężeniu 6 mol/dm^3. Po ostygnięciu następuje rozdzielenie warstw. Warstwę górną pozostawia się do zakrzepnięcia i po wysuszeniu na powietrzu krystalizuje z heksanu. Mieszaninę kwasów 8- i 9-monohydroksyoktadekanowych (t.t. 80–82°C) otrzymuje się z wydajnością 70%.

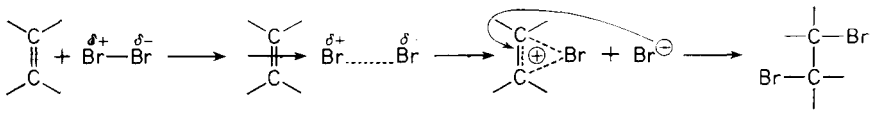
5.3.5. Kwasowa hydroliza eterów winylowych na przykładzie eteru allilowo-winylowego [6]

Kilka kropli eteru allilowo-winylowego rozpuszcza się w 5 cm^3 95%-owego etanolu, do daje 2 krople stężonego kwasu solnego i ogrzewa przez kilka minut we wrzeniu dla całkowitej hydrolizy. Następnie dodaje się 5 cm^3 nasyconego roztworu 2,4-dinitrofenylohydrazyny w 95%-owym alkoholu etylowym i powtórnie ogrzewa we wrzeniu przez 1 min. Do gorącego roztworu dodaje się kroplami wodę w takiej ilości, by wywołała niewielkie zmętnienie cieczy, i odstawia do krystalizacji. Po dwóch krystalizacjach temperatura topnienia 2,4-dinitrofenylohydrazonu aldehydu octowego wynosi 164–165,5°C.

5.4. REAKCJE ADDYCJI ELEKTROFILOWEJ ROZPOCZYNANE ATAKIEM CHLOROWCA

Bezpośrednie chlorowcowanie

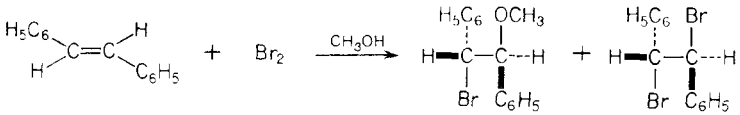
Mechanizm elektrofilowej addycji chlorowca do wiązania wielokrotnego przedstawiono na przykładzie najczęściej wykorzystywanej reakcji bromowania. Jest to stereospecyficzna reakcja, w której tworzą się produkty przyłączenia *trans*, co wskazuje na cykliczną budowę przejściowego karbokationu:



Decydującym etapem reakcji jest atak spolaryzowanej, w mniejszym (Cl_2) lub większym stopniu (Br_2), cząsteczki chlorowca na wiązanie wielokrotne. Dlatego też reakcje elektrofilowej addycji chlorowców prowadzi się w rozpuszczalnikach polarnych: CH_3COOH, H_2O, CCl_4, CS_2, $CHCl_3$, $CH_3COOC_2H_5$. W przypadku mało reaktywnych alkenów jako katalizatory stosuje się halogenki metali, jak FeX_3 lub AlX_3. Addycja chlorowców do

alkenów następuje bardzo szybko. Szczególnie łatwo przyłącza się brom, nie naruszając grup funkcyjnych cząsteczki, takich jak C=O, COOR, OH, COOH, $CONH_2$. Odbarwianie wody bromowej przez alkeny jest jedną z najstarszych prób jakościowych na obecność podwójnego wiązania.

Bezpośrednie chlorowcowanie (szczególnie bromowanie) przebiega przeważnie egzotermicznie i wymaga intensywnego chłodzenia; niekiedy reakcja przebiega dopiero po upływie pewnego okresu indukcji. Bromowanie związków o budowie cyklicznej lub takich, w których istnieje możliwość wytworzenia układu sprzężonych wiązań podwójnych przebiega bardzo często z natychmiastowym, samorzutnym odchlorowcowodorowaniem. W takich przypadkach powstają nienasycone monochlorowcopochodne (tab. 5.4, aldehyd bromocynamonowy). Jak w każdej reakcji przebiegającej z wytworzeniem przejściowego karbokationu, tak i podczas bromowania, w drugim etapie reakcji może nastąpić addycja obcego anionu, znajdującego się w mieszaninie reakcyjnej. Istnieje też możliwość przyłączania się cząsteczek rozpuszczalnika. Na przykład bromowanie alkenów w metanolu w niskich temperaturach prowadzi do wytworzenia mieszaniny produktów: dibromopochodnych i metoksypochodnych:



Do potrójnego wiązania alkinów chlorowce przyłączają się według mechanizmu jonowego. W wyniku tej reakcji tworzy się początkowo *trans*-alken. Alkiny o niewielkiej masie cząsteczkowej przechodzą w tych warunkach w tetrachlorowcoalkany. Na ogół jednak dwa atomy chlorowca przyłączone w pierwszym etapie reakcji na tyle dezaktywują wytworzoną cząsteczkę alkenu, że staje się ona bardzo mało podatna na dalszy atak elektrofilowy i praktycznie reakcja zatrzymuje się na tym etapie. Sposób prowadzenia i przebieg addycji chlorowców do alkinów jest analogiczny, jak w przypadku alkenów. W wyniku bromowania pochodnych acetylenu, zawierających grupy funkcyjne: COOH, OH, , eterową i ketalową, w temperaturach poniżej 0° powstają dibromoalkeny z nienaruszoną grupą funkcyjną. Dwie typowe procedury bromowania związków z wiązaniem potrójnym są przedstawione w **5.4.2** — bromowanie wyczerpujące i w **5.4.3** — bromowanie częściowe. Inne przykłady bromowania są podane w tab. 5.4.

Hydroksy- i alkoksybromowanie

Źródłem dodatnich jonów halogeniowych — atakujących wiązanie podwójne — mogą być także wodne roztwory chlorowców (Cl_2, Br_2), w których wytwarza się wolny kwas podhalogenawy:

$$H_2O + Br_2 \rightleftharpoons HOBr \rightleftharpoons OH^{\ominus} + Br^{\oplus}$$

Jony halogeniowe powstają też w alkoholowych roztworach chlorowców:

$$CH_3OH + Br_2 \rightleftharpoons CH_3OBr \rightleftharpoons CH_3O^{\ominus} + Br^{\oplus}$$

Cząsteczka alkenu w reakcji z wodnym lub alkoholowym roztworem chlorowca przyłącza

Tabela 5.4

1,2-Dibromopochodne otrzymywane z alkenów w reakcji elektrofilowej addycji bromu

Związek nienasycony (rozpuszczalnik)	Temperatura reakcji [°C]	Produkt			
		nazwa	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
Styren ($CHCl_3$)	0	1,2-dibromo-1-fenyloetan	—	73–74 (etanol–woda)	90
Kwas 9-deceno-1-karboksylowy (CCl_4)	0	kwas 9,10-dibromo-1-dekanokarboksylowy	—	38	95
Benzylidenoaceton† (CCl_4)	10–20	3,4-dibromo-4-fenylo-2-butanon	—	124–125 (metanol)	55
Cykloheksen (CCl_4 + niewielka ilość etanolu)	−5	1,2-dibromocykloheksan	89–93/22 108–112/23	—	95
Cholesterol (CH_3COOH) + bezwodny CH_3COONa	0	5,6-dibromocholestan-3β-ol††	—	nieostry rozkład	85
Octan winylu (CCl_4)	0	octan 1,2-dibromoetylu	64–65	—	85
1-Metyloakryloaldehyd (CS_2)	0	aldehyd 1,2-dibromo-1-metylopropionowy	70–71/15	—	73
Kwas krotonowy (CCl_4)	20–30	kwas 1,2-dibromomasłowy	82–84	—	90
1,1-Difenyloetylen (CS_2)	(−5)–0	1,2-dibromo-1,1-difenyloetan†††	—	64–65 (rozkład) (eter naftowy o t. wrz. 60–80°C)	47
Aldehyd cynamonowy†††† (CH_3COOH)	0	aldehyd 1-bromocynamonowy	—	72–73 (etanol–woda)	85

† Podczas bromowania kolbę reakcyjną należy osłaniać od światła.

†† Dibromopochodną otrzymuje się jako kompleks o składzie (1 : 1) z kwasem octowym. Po wysuszeniu produkt rozkłada się powoli z wydzieleniem bromu.

††† Produkt trwały przez tydzień.

†††† Po zakończeniu bromowania mieszaninę reakcyjną zadaje się powoli roztworem węglanu sodowego, przy czym od razu następuje odbromowodorowanie.

kolejno oba jony znajdujące się w tym roztworze i tworzy odpowiednio hydroksy- lub alkoksychlorowcopochodne. W reakcji hydroksy- lub alkoksychlorowcowania stosuje się świeżo przyrządzone roztwory chlorowców — wodne lub alkoholowe, pozbawione zarówno nadmiaru wolnego chlorowca, jak i jego jonów ujemnych. Reakcja ma większe znaczenie preparatywne, jeżeli jako źródło jonów $Br^{\oplus}$ zastosuje się N-bromosukcynoimid lub N-bromoacetamid (NBS lub NBA). Obydwa związki rozkładają się pod wpływem wody z wytworzeniem wolnego kwasu podbromawego, a w obecności absolutnego metanolu tworzą podbromin. Ponieważ każdy z tych odczynników, a szczególnie NBS, powoduje niepożądane wprowadzenie bromu w pozycję allilową cząsteczki alkenu, temperatura reakcji nie powinna przekraczać 50°C. Jako katalizatory stosuje się mocne kwasy nieorganiczne. Wytworzone chlorowcohydryny w środowisku kwaśnym są trwałe. Zalkalizowanie roztworu prowadzi do powstania epoksydów, dlatego też reakcję hydroksy- i alkoksybromowania alkenów wykorzystuje się czasem do tego celu **5.4.6.**

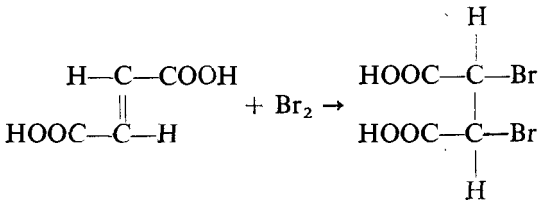
5.4.1. Otrzymywanie 1,2-dibromopochodnych w reakcji elektrofilowej addycji bromu

Uwaga! Praca z bromem wymaga zachowania dużej ostrożności. Należy pracować pod dobrze działającym wyciągiem, w okularach i rękawicach ochronnych; przygotować roztwór tiosiarczanu sodowego lub absolutny etanol, aby w razie potrzeby przemyć skórę w miejscu zetknięcia z bromem.

Reakcję bezpośredniego bromowania prowadzi się w kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło magnetyczne, termometr i wkraplacz. Kolbę chłodzi się w łaźni z lodem lub z lodem i solą. Do roztworu alkenu w odpowiednim rozpuszczalniku wkrapla się powoli stechiometryczną ilość bromu lub roztworu bromu w takim samym rozpuszczalniku. Kryterium postępu reakcji jest zanikanie barwy bromu. Bromowanie prowadzi się do uzyskania trwałego, lecz niezbyt intensywnego zabarwienia mieszaniny reakcyjnej, pochodzącego od nadmiaru bromu. Mieszaninę odstawia się na pewien czas. Nadmiar bromu rozkłada się dodając niewielką ilość tiosiarczanu sodowego, aż do odbarwienia roztworu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika produkty wyodrębnia się przez destylację lub krystalizację. Przykłady 1,2-dibromopochodnych otrzymanych przez bezpośrednie bromowanie alkenów podano w tab. 5.4.

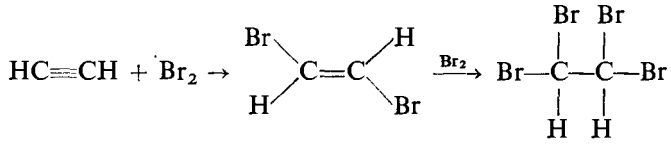
5.4.2. Otrzymywanie kwasu *mezo*-dibromobursztynowego

Uwaga: Jest to przykład bromowania mało reaktywnego alkenu.



Reakcję prowadzi się w aparaturze jak w **5.4.1**, bez termometru. W kolbie sporządza się zawiesinę kwasu fumarowego w wodzie i mieszając podgrzewa się do wrzenia. Po dokładnym zwilżeniu powierzchni kwasu wkrapla się stechiometryczną ilość bromu, a ogrzewanie zmniejsza na tyle, aby utrzymać mieszaninę w stanie łagodnego wrzenia. Po zakończeniu reakcji mieszaninę chłodzi się, a wytrącony kwas *mezo*-dibromobursztynowy sączy i przemywa zimną wodą. Kwas *mezo*-dibromobursztynowy (t.t. 162–163°C) otrzymuje się z wydajnością około 80%.

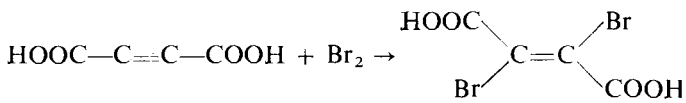
5.4.3. Otrzymywanie 1,1,2,2-tetrabromoetanu



Reakcję prowadzi się w kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę, rurkę do wprowadzania gazu i mieszadło. Kolbę chłodzi się w łaźni z lodem. Acetylen używany do reakcji

może być generowany z węglika wapniowego lub handlowy (patrz rozdz. 1). W obu przypadkach należy go wstępnie oczyścić od domieszek fosforowodoru, przepuszczając przez płuczki: 1) z roztworem azotanu miedziowego w kwasie solnym i 2) z roztworem wodorotlenku sodowego. W kolbie umieszcza się określoną ilość bromu i przepuszcza przez nią strumień acetylenu aż do pochłonięcia stechiometrycznej jego ilości. Produkt przemywa się nasyconym roztworem wodorosiarczynu sodowego, wodą i suszy bezwodnym chlorkiem wapniowym. 1,1,2,2-Tetrabromoetan (t. wrz. 124–126°C) otrzymuje się z wydajnością 95%.

5.4.4. Otrzymywanie kwasu dibromofumarowego



W kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w rurkę do wprowadzania i wyprowadzania gazu, osłoniętej od światła, umieszcza się roztwór kwasu acetylenodikarboksylowego w niewielkiej ilości wody. Brom wprowadza się do roztworu kwasu razem ze strumieniem powietrza, które przechodzi najpierw przez kolbę z bromem i unosi ze sobą niewielką ilość jego par. Powietrze z parami bromu przepuszcza się przez kolbę reakcyjną w takim tempie, by roztwór był lekko pomarańczowy. Dla dokładnego rozpoznania końca reakcji ilość używanego bromu powinna być wstępnie dokładnie wyliczona. Pochłanianie bromu trwa na ogół kilka dni. Po zakończeniu reakcji kolbę odstawia się jeszcze w miejsce osłonięte od światła na tydzień. Po oddestylowaniu wody produkt suszy się w eksykatorze próżniowym nad stężonym kwasem siarkowym i oczyszcza przez sublimację w temp. 100°C. Kwas dibromofumarowy (t.t. 210–215°C) otrzymuje się z wydajnością 92%.

5.4.5. Otrzymywanie chlorowcohydryn w reakcji addycji wolnego kwasu podhalogenawego

Świeżo przyrządzony roztwór wody chlorowej lub bromowej, pozbawiony nadmiaru chlorowca oraz jonów $X^{\ominus}$, miesza się ze stechiometryczną ilością alkenu i wstrząsa lub miesza mechanicznie w temperaturze pokojowej przez 10 do 12 h. Po zakończeniu reakcji nadmiar kwasu usuwa się dodając ostrożnie roztwór wodorowęglanu lub wodorosiarczynu sodowego (unikać nadmiaru). Zobojętniony roztwór wysyca się chlorkiem sodowym i większość nierozpuszczalnych w wodzie chloro- lub bromohydryn ekstrahuje eterem lub chloroformem.

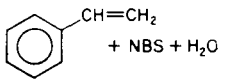
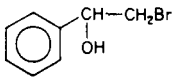
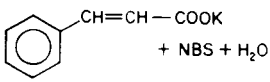
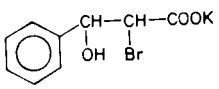
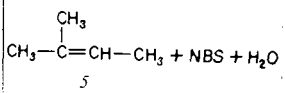
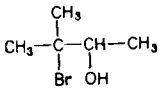
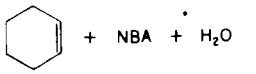
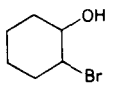
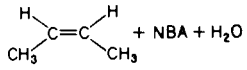
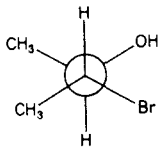
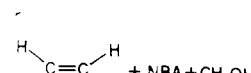
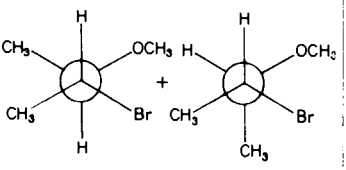
5.4.6. Otrzymywanie hydroksy- i metoksybromopochodnych alkenów w reakcji z N-bromosukcynoimidem lub N-bromoacetamidem i ich wykorzystanie do otrzymywania epoksydów

Reakcję hydroksy-lub alkoksybromowania alkenów za pomocą NBS lub NBA można prowadzić dwiema metodami, zależnie od właściwości alkenu.

Metoda A (dla alkenów stałych lub ciekłych — wysokowrzących). *Hydroksybromowanie*: W kolbie okrągłodennej, wyposażonej w mieszadło, chłodnicę i termometr (lub tylko w mieszadło), sporządza się mieszaninę alkenu z wodną zawiesiną NBS zawierającą katalityczne ilości kwasu siarkowego. Zawiesinę miesza się w temperaturze pokojowej lub nieco podwyższonej, ale nie przekraczającej 50°C, aż do zaniku nierozpuszczalnego początkowo osadu NBS. Po zakończeniu reakcji oddziela się warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje odpowiednim rozpuszczalnikiem. Z połączonych frakcji organicznych produkt reakcji wyodrębnia się przez destylację lub krystalizację.

Tabela 5.5

Produkty hydroksy- i alkoksybromowania alkenów za pomocą N-bromosukcynoimidu (NBS) lub N-bromoacetamidu (NBA)

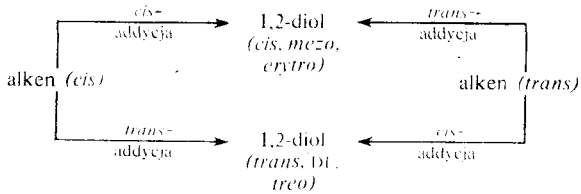
Substraty	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa] (t.t. [°C])	n_D (t[°C])	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	120–122/7	1,5725 (19)	81
 *3*	A	 *4*	(124–125)	—	35
 *5*	B	 *6*	49–51/13	1,4723 (20)	76
 *7*	B	 *8*	87–88/13	1,5184 (25)	79
 *9*	B	 *10*	50–51/17	1,4748 (20)	72
 *9'*	B	 *11* *12*	55,6–55,7/54 55,7–56,2/54	1,4478 (25) 1,4483 (23)	50 50

Metoksybromowanie: W aparaturze, podobnie jak w przypadku hydroksybromowania, przyrządza się mieszaninę alkenu i metanolowego roztworu NBA. Po zakończeniu reakcji metanolowy roztwór produktów wylewa się do nasyconego roztworu chlorku sodowego i po rozdzieleniu warstw postępuje się analogicznie jak przy hydroksybromowaniu. **Metoda B** (dla alkenów ciekłych — niskowrzących). Reakcję prowadzi się jak w metodzie A (chłodnicę wypełnia się suchym lodem i acetonem, a kolbę reakcyjną umieszcza w łaźni z mieszaniną lód–sól). Wyodrębnianie produktów jak w metodzie A.

Bromohydryny można przeprowadzić w epoksydy, poddając je reakcji z 20%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego w temperaturze pokojowej lub nie przekraczającej 60°C. Niekiedy epoksydy można otrzymać bezpośrednio po reakcji hydroksybromowania, bez wyodrębniania bromohydryny. Przykłady produktów hydroksy- oraz alkoksybromowania alkenów podano w tab. 5.5.

5.5. UTLENIANIE ALKENÓW

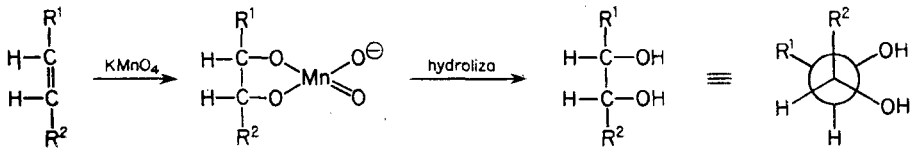
Wiązanie wielokrotne węgiel–węgiel jest podatne na działanie środków utleniających, takich jak: tlen w stanie singletowym i trypletowym, tlenki metali, nadtlenki organiczne i nadtlenek wodoru, nadtlenokwasy, silne utleniacze nieorganiczne, jak związki manganu, chromu, kwas nadjodowy i inne. Wiele reakcji utleniania związków z wiązaniem wielokrotnym przebiega według mechanizmu rodnikowego. W tym rozdziale omówiono reakcje utleniania, rozpoczynane atakiem elektrofilowym na wiązanie wielokrotne. W wyniku utleniania alkenów powstają epoksydy lub 1,2-diole. Reakcje częściowego utleniania podwójnego wiązania mają zastosowanie do degradacji wielu związków naturalnych. Dobry utleniacz, który przekształca cząsteczkę alkenu w pochodną hydroksylową (odczynnik hydroksylujący), powinien charakteryzować się stereospecyficznością działania, czyli powinien powodować powstawanie jednego z produktów, *cis*- lub *trans*-addycji, przynajmniej w znacznej przewadze, jak to uwidocznia schemat:



cis-Hydroksylowanie jest wynikiem utleniania nadmanganianem potasowym, czterotlenkiem osmu, jodooctanem srebrowym, nadtlenkiem wodoru w alkoholu *tert*-butylowym wobec dwutlenku selenu lub czterotlenkiem rutenu. *trans*-Hydroksylowanie zachodzi natomiast w wyniku utleniania nadtlenokwasami oraz nadtlenkiem wodoru w środowisku zasadowym [6a i b].

Utlenianie nadmanganianem potasowym

Utlenianie nadmanganianem potasowym jest przykładem *cis*-hydroksylowania, reakcji przebiegającej z wytworzeniem cyklicznego związku przejściowego, zgodnie z równaniem:



Reakcję przeprowadza się w środowisku wodnym lub w rozpuszczalnikach organicznych, jak etanol lub aceton, zależnie od rozpuszczalności związku nienasyconego.

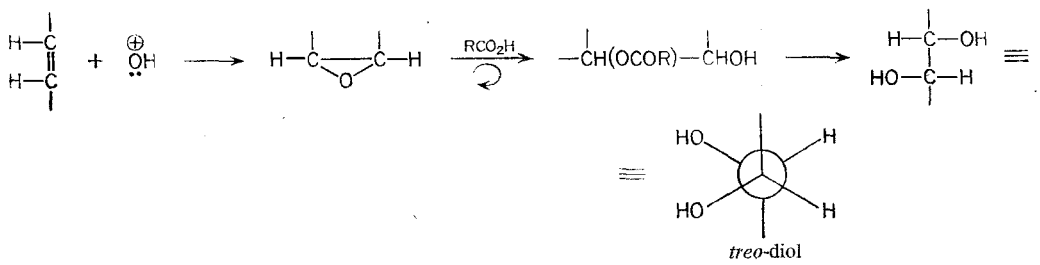
Związki rozpuszczalne w wodzie, np. sole nienasyconych kwasów organicznych, utlenia się rozcieńczonym wodnym roztworem nadmanganianu potasowego. Do roztworu odpowiedniego kwasu w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku lub węglanu sodowego wkrapla się, mieszając, roztwór utleniacza. Niską temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się przez zewnętrzne chłodzenie kolby. Po reakcji wytrącony dwutlenek manganu odsącza się lub przeprowadza w rozpuszczalną w wodzie sól zawierającą jony $Mn^{2\oplus}$, przepuszczając przez mieszaninę poreakcyjną strumień dwutlenku siarki. Ten sposób postępowania jest szczególnie korzystny przy utlenianiu soli nienasyconych kwasów organicznych, gdyż po zakwaszeniu środowiska pochodne kwasów natychmiast wytrącają się. Jeżeli produkt utlenienia nie wytrąca się samorzutnie z mieszaniny poreakcyjnej, to wyodrębnia się go przez ekstrakcję z roztworu wodnego, nasyconego chlorkiem sodowym.

Alkeny nierozpuszczalne w wodzie utlenia się alkoholowo-wodnym lub acetonowym roztworem nadmanganianu potasowego. W pierwszym przypadku, do mieszaniny reakcyjnej dodaje się siarczan magnezowy, który powoduje zakwaszenie środowiska i przeciwdziała ewentualnemu utlenieniu alkoholu. Reakcję prowadzi się w temperaturze około 0°C. Po odsączeniu dwutlenku manganu roztwór zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, nasyca chlorkiem sodowym i ekstrahuje.

Reakcje utleniania nadmanganianem potasowym w środowisku alkalicznym przebiegają zwykle szybko i z dużą wydajnością. Odbarwianie rozcieńczonego roztworu nadmanganianu przez wodne lub alkoholowo-wodne roztwory alkenów jest szybką próbą orientacyjną na obecność wiązania podwójnego w cząsteczce związku. Przykłady związków otrzymywanych przez utlenienie nadmanganianem potasowym podano w tab. 5.6.

Utlenianie nadtlenokwasami

Utlenianie nadtlenokwasami jest przykładem *trans*-hydroksylowania alkenów. Reakcja ta przebiega trójstopniowo:



Pierwszym etapem reakcji jest elektrofilowa *cis-addycja* jonu $\overset{\oplus}{O}H$, w wyniku której powstaje *cis*-epoksyd. Nadmiar kwasu występujący w środowisku reakcji powoduje następnie otwarcie pierścienia epoksydowego, której to przemianie towarzyszy inwersja konfiguracji. W ostatnim etapie z przejściowego hydroksyestru powstaje 1,2-diol. Inwersja konfiguracji, zachodząca w drugim etapie, powoduje powstanie produktu *trans*-hydroksylowania, mimo iż w pierwszym stadium reakcji zachodzi *cis*-addycja. Przez odpowiedni dobór wzajemnego stosunku molowego obu substratów oraz pozostałych warunków reakcji, utlenianie nadtlenokwasami można wykorzystać do otrzymywania epoksydów lub 1,2-dioli.

Badania stereochemii reakcji epoksydowania nadtlenokwasami doprowadziły do stwierdzenia, że elektrofilowy czynnik atakujący przyłącza się do podwójnego wiązania od mniej przestrzennie zatłoczonej strony cząsteczki. Jeżeli więc w wyniku utleniania związku zawierającego podwójne wiązanie w układzie wielocyklicznym powstaje na przykład α-epoksyd, jest to oznaką, że ta właśnie strona cząsteczki jest łatwiej dostępna ze względów sterycznych.

Z nadtlenokwasów alifatycznych najczęściej używany jest kwas nadmrówkowy i nadoctowy. Są one bardziej reaktywne niż nadtlenokwasy aromatyczne, dlatego też stosuje się je przeważnie do otrzymywania 1,2-dioli. Nadtlenokwasy aromatyczne: nadbenzoesowy i monoperoksyftalowy wykorzystuje się do otrzymywania epoksydów. W praktyce stosuje się handlowe bądź przygotowane bezpośrednio przed reakcją roztwory nadtlenokwasów, otrzymywane z odpowiedniego kwasu organicznego i nadtlenku wodoru w obecności katalitycznych ilości kwasu siarkowego:

$$R{-}COOH + H_2O_2 \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} R{-}COOOH + H_2O$$

Tak przygotowany roztwór nadtlenokwasu po dziesięciogodzinnym staniu w temperaturze pokojowej jest gotowy do użycia.

Utlenianie nadtlenokwasami prowadzi się w podobny sposób jak utlenianie nadmanganiem potasowym, chłodząc kolbę reakcyjną podczas dozowania utleniacza, by w zbyt wysokiej temperaturze nie spowodować rozkładu substratu. W reakcji stosuje się 20–40% nadmiaru roztworu nadtlenokwasu, a zużycie utleniacza w trakcie reakcji jest miarą jej postępu. Oznaczenie zawartości „aktywnego tlenu" w mieszaninie reakcyjnej wykonuje się, wytrząsając znaną objętość roztworu nadtlenokwasu z wodnym lub chloroformowym, zakwaszonym roztworem jodku potasowego i odmiareczkowując wydzielony jod roztworem tiosiarczanu sodowego wobec skrobi. Identyczne wyniki utleniania uzyskuje się, mieszając w temp. 40°C roztwór alkenu, nadtlenku wodoru, kwasu organicznego i katalizatora. Epoksydowanie nadtlenokwasami aromatycznymi prowadzi się w temperaturze pokojowej lub nieco niższej, wytrząsając mieszaninę alkenu w rozpuszczalniku organicznym (chloroform, eter, benzen, aceton lub dioksan) przez kilka godzin z odpowiednim nadtlenokwasem. Kwas monoperoksyftalowy ma tę zaletę, że łatwo jest go oddzielić od produktów reakcji, ponieważ jest nierozpuszczalny w najczęściej stosowanych rozpuszczalnikach i wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej. Wyodrębnianie epoksydów następuje po usunięciu nadmiaru kwasów i nadtlenków i zależy od właściwości związku.

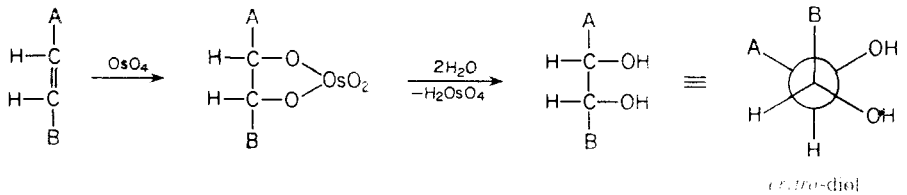
Przy prowadzeniu utleniania nadtlenokwasami należy przestrzegać podstawowych zasad:

1. Jeżeli utlenianiu poddaje się alken o nieznanych właściwościach, a szczególnie taki, który ma w cząsteczce kilka podstawników, zwiększających zwykle podatność związku na atak elektrofilowy, to pierwsze próby reakcji należy przeprowadzać na małą skalę i za ekranem zabezpieczającym.

2. Wyodrębnianie i oczyszczanie produktów reakcji utleniania może następować dopiero po skontrolowaniu zawartości pozostałych w mieszaninie poreakcyjnej wolnych nadtlenków (patrz **1.4.6**). Jeżeli w mieszaninie poreakcyjnej nadtlenki znajdują się w dużym stężeniu, należy je przede wszystkim zniszczyć, na przykład wytrząsając z roztworem siarczanu żelazawego, i dopiero przystępować do dalszych czynności.

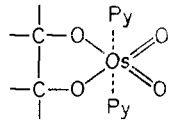
Utlenianie tlenkami metali grupy VIII B

Do utleniania alkenów stosuje się przeważnie czterotlenek osmu i czterotlenek rutenu. Czterotlenek osmu powoduje *cis*-hydroksylowanie alkenów, w warunkach bardzo łagodnych, zgodnie z równaniem:



cis-diol

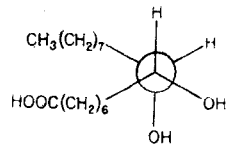
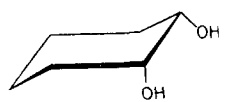
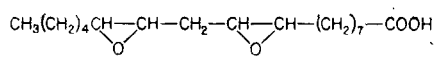
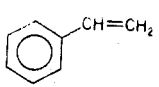
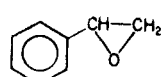
Addycyjny kompleks alkenu z czterotlenkiem osmu zaczyna się wytrącać prawie natychmiast po zmieszaniu alkenu z równoważną ilością OsO_4 w absolutnym eterze, benzenie, cykloheksanie lub dioksanie, w temperaturze pokojowej. Addycję tę przyspiesza dodatek pirydyny, z którą produkty utleniania tworzą jasnozabarwione kompleksy w stosunku stechiometrycznym: 2 mole cząsteczek pirydyny na 1 mol cząsteczek alkenu i 1 mol cząsteczek OsO_4:

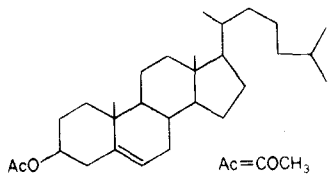
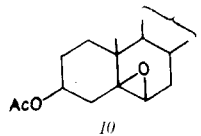
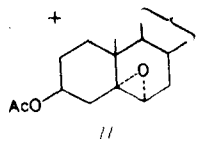
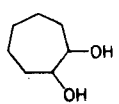


Całkowite, prawie ilościowe wytrącenie kompleksów następuje zwykle po upływie kilku dni. Kompleksy produktu utlenienia alkenu rozkłada się, zadając osad alkoholowym roztworem mannitu lub wodno-alkoholowym roztworem siarczynu sodowego. Pomimo oczywistych zalet metoda ta ma jednak ograniczone zastosowanie, ze względu na wysoką cenę i duże zużycie OsO_4. Odczynnik ten stosuje się więc do utleniania szczególnie cennych materiałów, np. pochodzenia naturalnego. Efektywne *cis*-hydroksylowanie można także przeprowadzić za pomocą *odczynnika Milasa*. Jest to bezwodny nadtlenek wodoru w alkoholu *tert*-butylowym, zawierającym katalityczne ilości czterotlenku osmu. (Sposób otrzymywania tego odczynnika podany jest w [6b].) Przykłady produktów otrzymanych w reakcjach utleniania alkenów opisanymi utleniaczami są zebrane w tab. 5.6.

Tabela 5.6

Przykłady produktów utleniania związków nienasyconych nadmanganianem potasowym, nadtlenokwasami i czterotlenkiem osmu

Substraty		Temperatura reakcji [°C] (czas reakcji [h])	Produkt		
związek nienasycony (rozpuszczalnik)	utleniacz (rozpuszczalnik)		wzór	t. t. [°C] (t. wrz. [°C/hPa])	wyd. [%]
$CH_3(CH_2)_7—CH=CH—(CH_2)_6COOH$ *1* (0,5%-owy roztwór wodny NaOH)	$KMnO_4$ (roztwór wodny)	10	 *2*	132–133 (etanol)	95
3 (etanol)	$KMnO_4$ (roztwór wodny)	—10	 *4*	98–99 (CCl_4)	35
$CH_3(CH_2)_4CH=CH—CH_2—CH=CH—(CH_2)_7—COOH$ *5* (kwas octowy)	CH_3COOOH	10–15	 *6*	77–78	80
 *7*	C_6H_5COOOH ($CHCl_3$)	0 (24)	 *8*	(101–102/54)	70

Substraty		Temperatura reakcji [C°] (czas reakcji [h])	Produkt		
związek nienasycony (rozpuszczalnik)	utleniacz (rozpuszczalnik)		wzór	t. t. [°C] (t. wrz. [°C/hPa])	wyd. [%]
 9 (eter)	kwas nadftalowy	30–40 (6)	 10 +  11	111–112 101–103	58
3	90%-owy HCOOH + +30%-owy H_2O_2	40–45 (1) 20 (12)	12	102–103 (octan etylu) (128–131/12)	40
13 (eter)	OsO_4 (pirydyna)	0 (0,5–1)	 14	48–49 (90–100/0,1)	98,5

5.6. ADDYCJA NUKLEOFILOWA DO ALKENÓW I ALKINÓW

Addycja nukleofilowa do alkenów

Wraz z wprowadzeniem do cząsteczki alkenu $CH_2{=}CH{-}CH_2{-}A$ podstawnika A o silnym, ujemnym efekcie mezomerycznym zmniejsza się podatność alkenu na atak elektrofilowy, wzrasta natomiast jego podatność na atak nukleofilowy. Do wiązania podwójnego alkenów mogą się więc przyłączać:

1. Odczynniki, których cząsteczki zawierają heteroatom z wolną parą elektronową, czyli amoniak, aminy, alkohole, tiole, fosfiny. Nukleofilowa addycja tych związków jest katalizowana przez kwasy lub zasady.

2. Związki organiczne posiadające aktywny, kwasowy atom wodoru w cząsteczce. Addycja takich związków do podwójnego wiązania nazywana jest *reakcją Michaela.*

Mechanizm nukleofilowej addycji związków zawierających heteroatom z wolną parą elektronową może być dwojaki:

a) addycja katalizowana przez zasady, które aktywują cząsteczkę reagenta:

$$R^2OH + OH^{\ominus} \rightarrow R^2O^{\ominus} + H_2O$$

$$O{=}C(R^1){-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{R^2O^{\ominus}} {}^{\ominus}O{-}C(R^1){=}CH{-}CH_2OR^2 \xrightarrow{H^{\oplus}} HO{-}C(R^1){=}CH{-}CH_2OR^2 \rightleftarrows$$

$$\rightleftarrows O{=}C(R^1){-}CH_2{-}CH_2OR^2$$

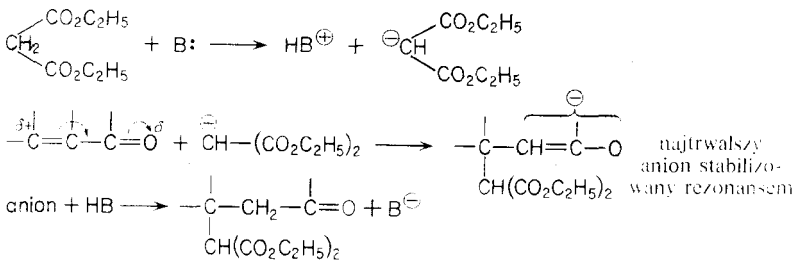
b) addycja katalizowana przez kwasy, które aktywują cząsteczkę α,β-nienasyconego kwasu, aldehydu, ketonu, nitrylu lub sulfonu:

$$O{=}C(R^1){-}CH{=}CH_2 + H^{\oplus} \rightarrow HO{-}C(R^1){=}CH{-}\overset{\oplus}{C}H_2 \xrightarrow{R^2OH} HO{-}C(R^1){=}CH{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{O}R^2(H) \rightarrow$$

$$\rightarrow HO{-}C(R^1){=}CH{-}CH_2{-}OR^2 \rightleftharpoons O{=}C(R^1){-}CH_2{-}CH_2{-}OR^2$$

W wyniku addycji a) i b) powstają nowe wiązania C—O, C—S, C—N i C—P.

Reakcja Michaela jest katalizowana przez zasady, które powodują odszczepienie kwasowego atomu wodoru i wytworzenie nukleofilowego karboanionu zgodnie z mechanizmem:



W wyniku reakcji Michaela powstaje nowe wiązanie C—C. W każdym z omówionych przypadków powstają produkty addycji cząsteczki nukleofilowej do atomu węgla w położeniu β w stosunku do podstawnika, aktywującego podwójne wiązanie.

Addycja nukleofilowa wykazuje pewne wspólne cechy z reakcją addycji elektrofilowej, a mianowicie:

1) obie reakcje mają przebieg wielostopniowy,

2) etapem decydującym o szybkości reakcji jest tworzenie się jonu przejściowego,

3) kierunek addycji i reaktywność alkenu zależy od trwałości jonu przejściowego (czyli od stabilności stanu przejściowego, prowadzącego do jego wytworzenia),

4) stabilność stanu przejściowego zależy od możliwości rozproszenia ładunku.

Zasadnicza różnica między reakcjami addycji elektrofilowej i nukleofilowej polega na rodzaju ładunku atakującej cząsteczki i powstałego jonu przejściowego. Wynikiem tego jest różny w obu przypadkach wpływ podstawników.

Addycja nukleofilowa związków zawierających heteroatomy z wolnymi parami elektronowymi

Addycja taka zachodzi bardzo łatwo, dlatego też stała się podstawową reakcją otrzymywania wielu produktów wyjściowych w syntezie związków heteroorganicznych. Addycja nukleofilowa związków zawierających wolne pary elektronowe następuje szczególnie łatwo do akrylonitrylu $CH_2=CH—CN$ i nazywa się ją wtedy *cyjanoetylowaniem*†.

Amoniak i aminy przyłączają się do akrylonitrylu bardzo łatwo, tworząc odpowiednio β-aminopropionitryl i β-N-alkilo- (lub N-arylo-)-aminopropionitryl.

W wyniku reakcji amoniaku lub amin z α, β-nienasyconymi kwasami powstają β-aminokwasy, a w reakcji z α, β-nienasyconymi ketonami tworzą się β-aminoketony, produkty wyjściowe do syntezy aminoalkoholi, diamin i związków heterocyklicznych zawierających azot. Przyłączanie amin do akrylonitrylu przebiega bez katalizatora. Tiole przyłączają się równie łatwo do akrylonitrylu, a także do α,β-nienasyconych ketonów, kwasów i ich estrów [3].

Addycja tioli do alkenów z uaktywnionym wiązaniem podwójnym przebiega przeważnie według mechanizmu rodnikowego; reakcja ma przebieg jonowy jedynie wtedy, gdy prowadzi się ją wobec silnej zasady. Addycji nukleofilowej do podwójnego wiązania alkenów ulegają także tiofenole i alkohole, tworząc odpowiednio sulfidy i etery. Powstawanie eterów alifatyczno-aromatycznych w wyniku analogicznej reakcji z fenolami jest o tyle bardziej skomplikowane, że wobec wymaganego w ich przypadku katalizatora kwasowego często tworzą się produkty alkilowania fenoli w pierścieniu.

Fosforowodór, fosfiny i fosforki metali alkalicznych ulegają addycji do alkenów z uaktywnionym wiązaniem podwójnym, tworząc fosfiny o wyższej rzędowości lub sole fosfoniowe. Reakcję tę katalizują zasady [7].

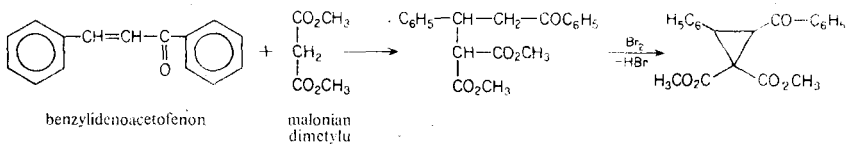
Amoniak, fosforowodór, aminy i fosfiny pierwszorzędowe reagują z akrylonitrylem aż do zastąpienia wszystkich atomów wodoru w cząsteczce, tworząc, w zależności od

† Do reakcji cyjanoetylowania zalicza się także przyłączanie substancji z kwasowym atomem wodoru do akrylonitrylu, przebiegające z wytworzeniem nowego wiązania C—C; jest to w zasadzie szczególny przypadek reakcji Michaela.

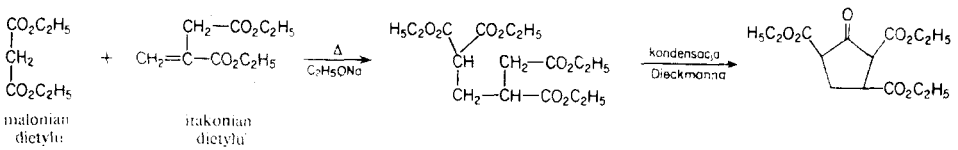
Schemat 5.2

1. **Otrzymywanie układów cyklicznych:**

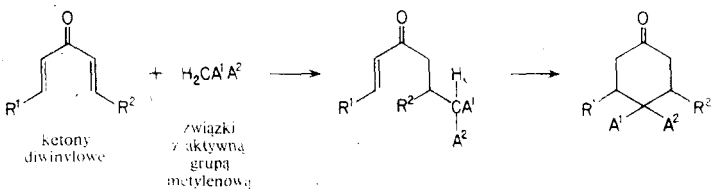
a) **pochodne cyklopropanu:**



b) **pochodne cyklopentanu:**

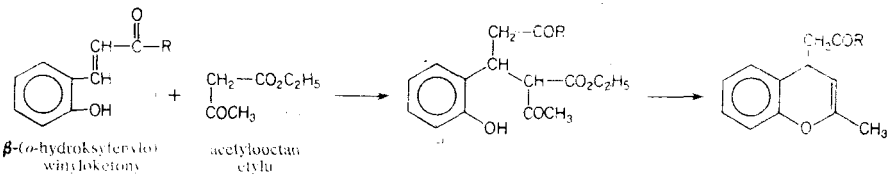


c) **pochodne cykloheksanu i skondensowanych układów wielopierścieniowych:**

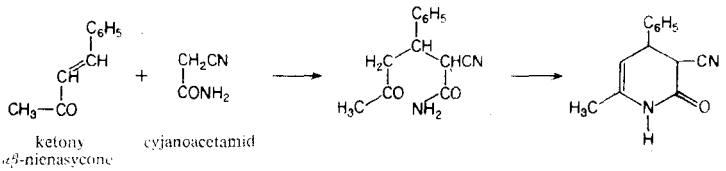


2. **Otrzymywanie związków heterocyklicznych:**

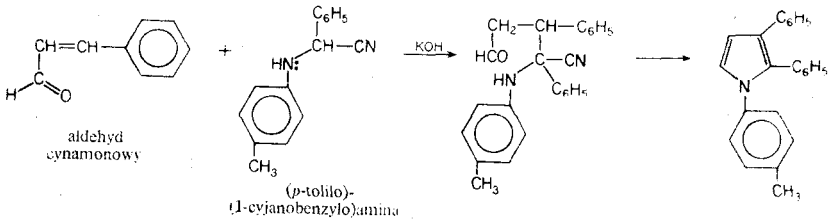
a) **pochodne 2,3-benzo-1,4-dihydropiranu:**



b) **pochodne piperydeiny:**



c) **pochodne pirolu:**



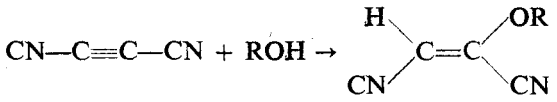
warunków, pochodne pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe. Addycja amoniaku lub fosforowodoru do mniej aktywnych alkenów odbywa się pod zwiększonym ciśnieniem, powstają w jej wyniku mieszaniny związków pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych **5.6.1–5.6.3.**

Reakcja Michaela

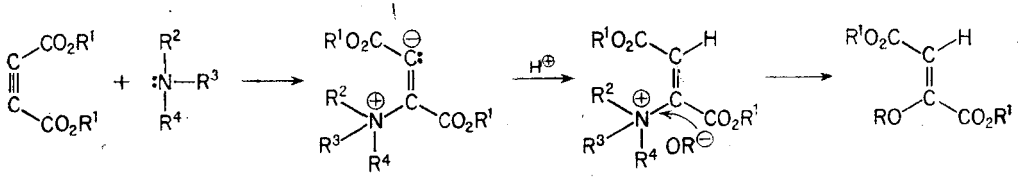
Do reakcji Michaela zalicza się addycję związków z aktywną grupą metylenową lub metinową do podwójnego wiązania α,β-nienasyconych estrów, ketonów, kwasów, sulfonów i nitryli wobec katalizatorów zasadowych. Jako katalizatory stosuje się: metaliczny sód i potas, stałe wodorotlenki tych metali i ich roztwory wodne, alkoholan sodowy i potasowy, amidek sodowy itp. Atomy wodoru związku biorącego udział w reakcji Michaela muszą mieć właściwości dostatecznie kwasowe, aby powstający karboanion, który atakuje podwójne wiązanie, tworzył się w odpowiednim stężeniu. Reakcję należy prowadzić w niezbyt wysokiej temperaturze, aby uniknąć powstawania produktów ubocznych i zmniejszyć możliwość zachodzenia reakcji odwracalnej [8], stosując jako rozpuszczalnik absolutny metanol lub etanol, a jeśli produkty reakcji mogą ulegać alkoholizie, to także benzen, eter, dioksan lub ich mieszaniny. Typowe przykłady reakcji Michaela podano w tab. 5.9. Zastosowanie reakcji Michaela w syntezie niektórych podstawionych układów ali- i heterocyklicznych przedstawiono na schemacie 5.2.

Addycja nukleofilowa do alkinów [9]

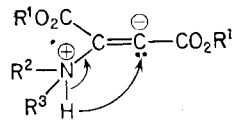
Reakcja addycji nukleofilowej do alkinów ma doniosłe znaczenie w wielu ciekawych preparatywnie syntezach i procesach przemysłowych, szczególnie przy otrzymywaniu połączeń heterocyklicznych. Addycji nukleofilowej do potrójnego wiązania mogą ulegać związki, których cząsteczki zawierają heteroatom z wolną parą elektronową, a także związki z aktywnym, kwasowym atomem wodoru, jak tiole, aminy, czy fenole [10]. W wyniku addycji alkoholi i fenoli powstają pochodne alkenów *cis* lub *trans*, zależnie od warunków reakcji. Z pochodnych acetylenu najczęściej stosuje się acetylenodikarboksylan metylu oraz dicyjanoacetylen, tworzący produkt przyłączenia już w temperaturze pokojowej:



Podczas addycji alkoholi lub fenoli do alkinów o bardziej skomplikowanej budowie, izomer *cis*, mniej trwały, powstaje w przewadze tylko wtedy, gdy reakcja jest prowadzona w warunkach kontroli kinetycznej. W obecności aminy trzeciorzędowej jako katalizatora powstaje izomer — produkt *trans*-addycji do potrójnego wiązania. Wpływ aminy jest przedstawiony na przykładzie reakcji addycji do acetylenodikarboksylanu alkilowego:



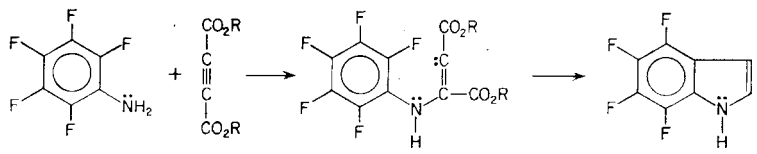
Addycja amin do alkinów ma także przebieg stereospecyficzny, zależny od warunków reakcji. Addycja amin zachodzi bardzo łatwo, a w jej wyniku powstają *cis*- lub *trans*-enaminy [11]. Steryczny przebieg reakcji zależy nie tylko od budowy aminy i alkinu, lecz także od sposobu prowadzenia reakcji; przy powolnym dodawaniu aminy do alkinu powstaje wyłącznie produkt *cis*-addycji, natomiast po szybkim zmieszaniu substratów powstaje produkt *trans*. Fakt ten można wytłumaczyć występowaniem w drugim etapie reakcji wewnątrzcząsteczkowego protonowania powstałego produktu addycji:



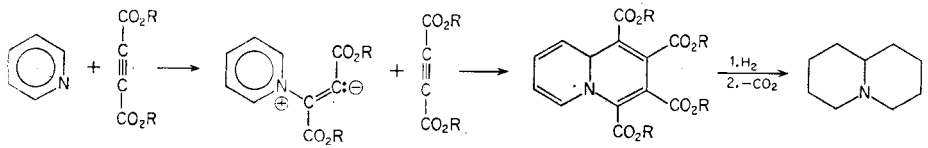
Addycja tioli i innych związków siarkoorganicznych, bardzo często wykorzystywana do otrzymywania układów cyklicznych zawierających siarkę, przebiega stereospecyficznie w kierunku tworzenia izomeru *trans*. W podobny sposób przyłączają się też do alkinów siarkowodór, kwas tiocyjanowy, tioamidy, tiomocznik, pochodne tiomocznika i inne [12]. Przegląd układów cyklicznych, które można otrzymać w wyniku nukleofilowej addycji do potrójnego wiązania, jest przedstawiony na schemacie 5.3.

Schemat 5.3

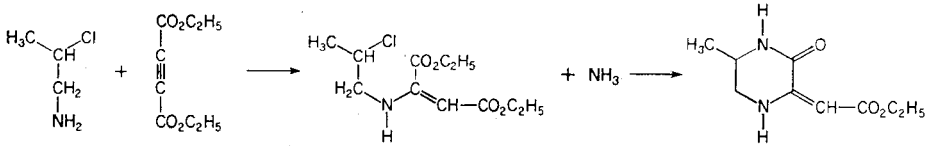
1. Otrzymywanie fluorowych pochodnych indolu:



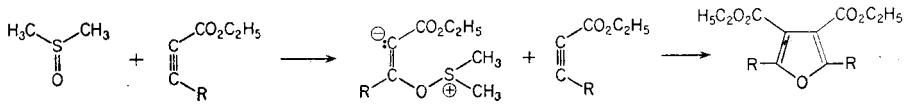
2. Otrzymywanie pochodnych chinolizydyny:



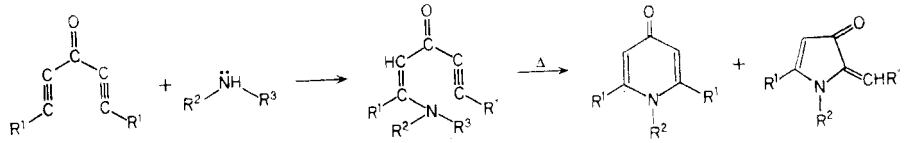
3. Otrzymywanie pochodnych piperazyny:



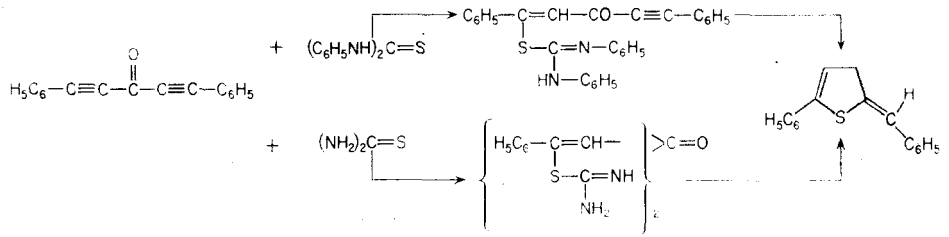
4. Otrzymywanie polipodstawionych pochodnych furanu:



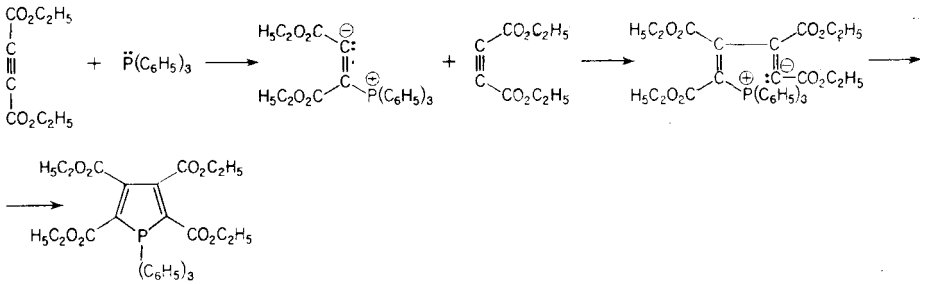
5. Otrzymywanie pirydonów i pirolidonów:



6. Otrzymywanie pochodnych tiofenu:



7. Otrzymywanie heterocyklicznych związków fosforu:



5.6.1. Otrzymywanie produktów cyjanoetylowania

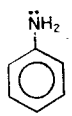
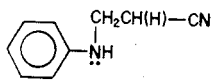
Uwaga! 1. Akrylonitryl jest bardzo toksyczny, wszystkie czynności związane z użyciem tego odczynnika należy wykonywać pod bardzo sprawnie działającym wyciągiem. 2. Reakcje cyjanoetylowania są przeważnie egzotermiczne, należy energicznie chłodzić kolbę.

W kolbie trójszyjnej, wyposażonej we wkraplacz, termometr, chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne, umieszcza się alken lub roztwór alkenu w obojętnym rozpuszczalniku hydroksylowym. Kolbę reakcyjną chłodzi się w łaźni wodnej (lub z lodem). Do kolby dodaje się katalizator, a następnie wkrapla powoli świeżo destylowany i stabilizowany dodatkiem hydrochinonu akrylonitryl w takim samym rozpuszczalniku. Jako katalizator stosuje się wodorotlenki, alkoholany lub amidki metali alkalicznych, wodorotlenki amoniowe, silnie zasadowe żywice amionitowe, jak Amberlite IRA-400 lub Dowex. Ilość użytego katalizatora stanowi przeważnie 0,5–5% ogólnej masy substratów. Po wkraplaniu i, jeśli to konieczne, po dogrzaniu mieszaniny pod chłodnicą zwrotną w celu zakończenia reakcji, produkt wyodrębnia się przez destylację lub ekstrakcję.

Przykłady związków otrzymywanych w reakcji cyjanoetylowania zebrano w tab. 5.7. W tabeli 5.8 podano przykłady innych reakcji addycji nukleofilowej do alkenów z grupą aktywującą podwójne wiązanie w cząsteczce.

Tabela 5.7

Przykłady związków otrzymywanych przez addycję nukleofilów do akrylonitrylu

Nukleofil (rozpuszczalnik)	Stosunek molowy (nukleofil: akrylonitryl)	Temperatura reakcji [°C] (czas reakcji [h])	Produkt			
			wzór	t.t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
$C_4H_9—\ddot{N}H_2$ *1*	1 : 1,05	60–80 (1)	$C_4H_9—\underset{\ddot{}}{N}H—CH_2—CH(H)—CN$ *2*	—	97–98	92
$C_4H_9—\ddot{N}H_2$ *1*	1 : 2	50 (48)	$C_4H_9N(CH_2CH(H)—CN)(CH_2—CH(H)—CN)$ *3*	—	120–122/14	70
$\ddot{N}H(C_2H_5)_2$ *4*	1 : 1	55 (24)	$(C_2H_5)_2N—CH_2—CH(H)—CN$ *5*	—	75–77/15	75
 *6* (lodowaty kwas octowy)	1 : 1	125 170† (48)	 *7*	53–54	185–190/21†† 112–114/0,2	53
$C_8H_{17}—\ddot{S}H$ (katalityczna ilość CH_3ONa) *8*	1 : 1	40–50 (20)	$(C_8H_{17})—S—CH_2CH(H)—CN$ *9*	40–41	—	63
$C_2H_5\ddot{O}H$ *10*	1 : 1	20 (2)	$C_2H_5O—CH_2—CH(H)—CN$††† *11*	—	176–178	58
PH_3	1 : 1	30–35	$H_2P—CH_2—CH(H)—CN$†††† *13*	—	54–55/12	6
	1 : 2		$HP(CH_2—CH(H)—CN)_2$ *14*	—	157–159/0,4	56
12	1 : 3		$P(CH_2—CH(H)—CN)_3$ *15*	97–99 (octan etylu–woda 1 : 1)	—	28

†Akrylonitryl wprowadza się do roztworu aniliny w lodowatym kwasie octowym, ogrzanego do temp. 125°C. Po zakończeniu wkraplania reakcję prowadzi się w temp. 170°C.

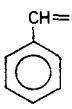
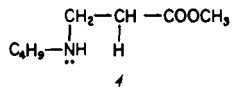
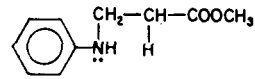
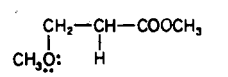
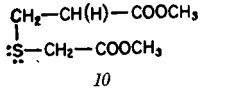
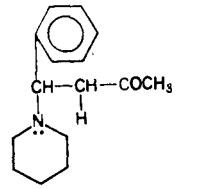
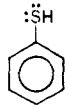
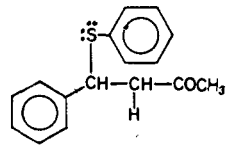
†† Jest to temperatura wrzenia surowego produktu, wyodrębnianego przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem z mieszaniny poreakcyjnej. Surowy produkt oczyszcza się przez rozpuszczenie w 50%-owym kwasie solnym, wytrząśnięcie z węglem aktywnym, a następnie — po odsączeniu węgla — przez wytrącenie z roztworu 50%-owym roztworem wodorotlenku sodowego i destylację.

††† Po rozdzieleniu warstw, warstwę organiczną przepłukuje się 5%-owym roztworem kwasu octowego, suszy i destyluje

†††† Szczegółowy sposób prowadzenia reakcji i oczyszczania produktów jest podany w [7].

Tabela 5.8

Przykłady związków otrzymywanych przez addycję związków o właściwościach nukleofilowych do alkenów (z wyłączeniem akrylonitrylu)

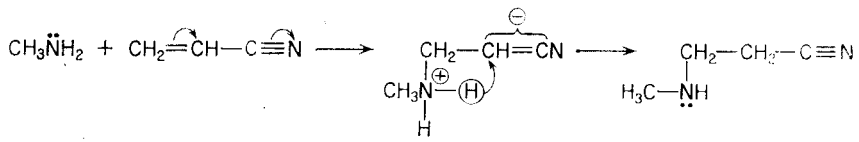
Substraty Alkeny: $CH_2{=}CH{-}COOCH_3$ *1*  *2* (rozpuszczalnik)	Katalizator	Temperatura reakcji [°C]	Czas reakcji [h]	Produkt wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t.t. [°C]	wyd. [%]
1 + $C_4H_9{-}\ddot{N}H_2$ *3* (etanol)	—	19–20 60	0,5† 2	 *4*	64–65/1,9	—	88
1 + *5* (lodowaty kwas octowy)	—	wrzenie	15	 *6*	156–160/17	37,5–38	69
1 + $CH_3\ddot{O}H$ *7*	CH_3ONa	30–35	††	 *8*	137–141	—	77
1 + $H\ddot{S}{-}CH_2{-}COOCH_3$ *9*	C_6H_5N	40–50	0,3	 *10*	111–112/3 141–142/17	—	80
2 + *11* (eter naftowy 60-80)	—	wrzenie	14	 *12*	—	158– –159††† (eter– –etanol)	70
2 +  *13*	C_6H_5N	20	0,3	 *14*	—	58–59 (etanol)	100

† Temperatura, jaką należy utrzymywać przy wkraplaniu roztworu aminy. Stosuje się świeżo destylowany akrylan metylu, stabilizowany hydrochinonem.

†† Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze około 30°C aż do momentu, gdy temperatura przestanie samorzutnie wzrastać.

††† Po osuszeniu eterowego ekstraktu produktu przepuszcza się przezeń gazowy chlorowodór; w tej rubryce podana jest temperatura topnienia chlorowodorku.

5.6.2. Otrzymywanie metylo(2-cyjanoetylo)aminy



W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkraplacz, termometr i mieszadło magnetyczne, umieszcza się roztwór metyloaminy w metanolu. Do kolby wkrapla się powoli świeżo destylowany akrylonitryl (stosunek molowy akrylonitrylu do aminy 1:1). Podczas wkraplania kolbę chłodzi się, by temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 40°C. Po wkropleniu mieszaninę odstawia się na 24 h. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Metylo(2-cyjanoetylo)aminę (t. wrz. 74°C/22 hPa) otrzymuje się z wydajnością 78%.

5.6.3. Otrzymywanie metylo-*bis*(2-cyjanoetylo)aminy

$$CH_3NH_2 + 2CH_2{=}CH{-}C{\equiv}N \rightarrow CH_3N(CH_2{-}CH_2{-}CN)_2$$

W trójszyjnej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę, termometr, mieszadło i rurkę do wprowadzania gazu, umieszcza się świeżo destylowany akrylonitryl. Do kolby wprowadza się gazową metyloaminę (stosunek molowy akrylonitrylu do aminy 2:1) w takim tempie, by temperatura mieszaniny nie przekroczyła 40–50°C. Po wprowadzeniu aminy mieszaninę ogrzewa się do temp. 50°C, a następnie do 80–90°C, mieszając przez cały czas. Produkt wyodrębnia się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Metylo-*bis*(2-cyjanoetylo)aminę (t. wrz. 130–135°C/0,1 hPa) otrzymuje się z wydajnością 80%.

5.6.4. Otrzymywanie związków z nowym wiązaniem węgiel–węgiel w reakcji Michaela

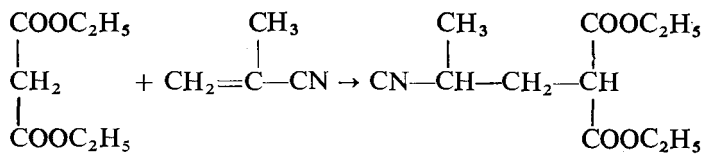
Reakcję prowadzi się w aparaturze jak w **5.6.1.** Addycja zachodzi z dobrą wydajnością, jeżeli do 1 mola cząsteczek związku, zawierającego kwasowy atom wodoru, dodaje się katalizator† (0,5 g metalicznego sodu w 10 cm^3 etanolu lub 1 g wodorotlenku potasowego w 10 cm^3 etanolu), po czym wkrapla się 1,1 mola cząsteczek alkenu††, utrzymując temperaturę reakcji na poziomie 30–40°C. W początkowym stadium reakcji należy koniecznie zwrócić uwagę, czy po dodaniu niewielkiej ilości alkenu następuje wyraźny wzrost temperatury. Jeżeli nie, świadczy to o tym, że reakcja nie zachodzi (należy unikać gromadzenia się w mieszaninie reakcyjnej dużej ilości nieprzereagowanych substratów) i należy dodać

† W przypadku stosowania jako katalizatorów amin drugorzędowych, w celu zakończenia reakcji potrzebne jest zazwyczaj ogrzewanie mieszaniny pod chłodnicą zwrotną przez 20–48 h.

†† Jeżeli w cząsteczce związku jest więcej niż jeden kwasowy atom wodoru, można stosować 2 mole cząsteczek alkenu na 1 mol cząsteczek związku, otrzymując produkt addycji o składzie 2:1.

nieco więcej katalizatora. Po wkropleniu alkenu mieszaninę reakcyjną pozostawia się (bez mieszania) na 12–15 h. Jeżeli po ochłodzeniu wytrącą się krystaliczne produkty, należy je odsączyć i oczyścić przez krystalizację. W pozostałych przypadkach produkt ekstrahuje się równą objętością chlorku metylenu lub eteru. Po rozdzieleniu, warstwę organiczną przemywa się rozcieńczonym kwasem octowym aż do zobojętnienia, a następnie wodą. Po osuszeniu rozpuszczalnik oddestylowuje się, a produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje. Produkty reakcji Michaela zawierają na ogół w cząsteczce takie grupy funkcyjne jak cyjanowa lub estrowa i są wykorzystywane do dalszych syntez, po uprzedniej hydrolizie tych grup do grupy karboksylowej. W tabeli 5.9 podano przykłady produktów otrzymywanych w reakcji Michaela, a także uwzględniono produkty hydrolizy niektórych z tych związków.

5.6.5. Otrzymywanie (2-cyjanopropylo)malonianu dietylu w reakcji Michaela



W kolbie okrągłodennej o poj. 1 dm^3, wyposażonej w chłodnicę zwrotną, wkraplacz, termometr i mieszadło, umieszcza się 1 mol cząsteczek malonianu dietylu i roztwór 0,5 mola atomów metalicznego sodu w 200 cm^3 absolutnego etanolu. Mieszaninę podgrzewa się do temp. 40°C i wkrapla, mieszając, roztwór 0,5 mola cząsteczek metakrylonitrylu w 25 cm^3 absolutnego etanolu. Po wkropleniu temperaturę mieszaniny reakcyjnej podwyższa się do 65°C i utrzymuje przez 5 h, po czym zostawia na 12 h w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się lodowaty kwas octowy aż do zobojętnienia. Alkohol odparowuje się na wyparce obrotowej, a suchą pozostałość rozpuszcza w wodzie i ekstrahuje eterem dietylowym (2 razy po 100 cm^3). Po osuszeniu eter oddestylowuje się, a produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. (2-Cyjanopropylo)malonian dietylu (t. wrz. 114–115°C/1 hPa) otrzymuje się z wydajnością 89%.

5.6.6. Otrzymywanie adduktów estrów kwasu acetylenodikarboksylowego z aminami lub trzeciorzędowymi alkoholami

Addukty estrów kwasu acetylenodikarboksylowego z aminami i trzeciorzędowymi alkoholami można otrzymywać zarówno w wyniku reakcji prowadzonej bez udziału katalizatora (metoda A), jak i w reakcjach, które przebiegają tylko z katalizatorem (metoda B).

Metoda A. W kolbce okrągłodennej lub erlenmajerce o poj. 25 cm^3 sporządza się roztwór 3 mmoli cząsteczek estru metylowego kwasu acetylenodikarboksylowego w 5 cm^3 eteru dietylowego i dodaje się równomolową ilość cząsteczek drugorzędowej aminy. Mieszaninę

Tabela 5.9

Przykłady wykorzystania reakcji kondensacji Michaela

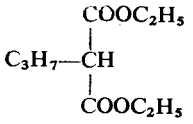
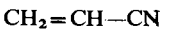
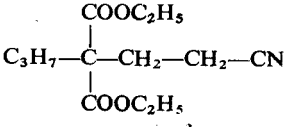
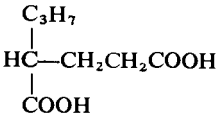
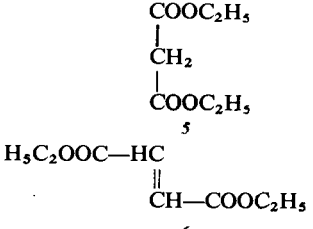
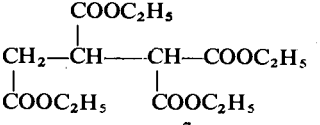
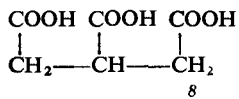
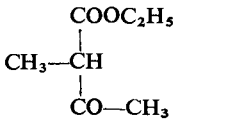
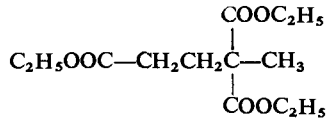
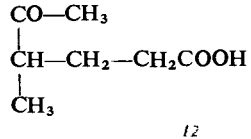
Substraty	Produkt	Warunki reakcji	Wyodrębnianie produktu, charakterystyka
 *1*  *2*	 *3* (2-cyjanoetylo)propylomalonian dietylu	katalizator: 30%-owy KOH/CH_3OH, rozpuszczalnik: alkohol *tert*-butylowy temperatura reakcji 30–35°C (ogrzewanie do zakończenia reakcji)	po zakwaszeniu rozcieńczonym HCl ekstrakcja eterem, oddestylowanie rozpuszczalnika t. t. 31–32°C
Hydroliza (2-cyjanoetylo)propylomalonianu dietylu *3*	 *4*	ogrzewanie do wrzenia przez 8 h z 48%-owym HBr, odparowanie do sucha, ekstrakcja eterem	t. t. 70°C
 *5* *6*	 *7* 1,1,2,3-propanotetrakarboksylan etylu	do roztworu malonianu *5* i etanolanu sodu wkrapla się *6* w temperaturze wrzenia i ogrzewa do zakończenia reakcji	po zakwaszeniu większość kwasu octowego oddestylowuje pod próżnią, pozostałość po wylaniu do wody i oddzieleniu estru ekstrahuje się CCl_4, wydajność 75% t. wrz. 182–184°C/10,6 hPa

Tabela c.d. 5.9

Substraty	Produkt	Warunki reakcji	Wyodrębnianie produktu, charakterystyka
Hydroliza 1,1,2,3-propanotetrakarboksylanu etylu *7*	 *8*	ogrzewanie w rozcieńczonym HCl (1 : 1) z jednoczesnym oddestylowywaniem etanolu przez kolumnę nad kolbą reakcyjną	po zakończeniu wydzielania CO_2 oddestylowanie rozpuszczalnika do sucha, pozostałość oczyszcza się na kolumnie z węglem aktywnym, wydajność 60% t. t. 160–161°C
 *9* $CH_2=CH-COOC_2H_5$ *10*	 *11* (2-karboetoksyetylo)metylomalonian dietylu	*9* w absolutnym benzenie + etanolan sodu wkrapla się świeżo destylowany *10* w temperaturze wrzenia po kilku godzinach ogrzewania zostawia się na noc	ekstrakcja eterem po odparowaniu rozpuszczalników z mieszaniny reakcyjnej zakwaszonej CH_3COOH hydroliza bez oczyszczania produktu, po przemyciu wodą i odparowaniu eteru
Hydroliza (2-karboetoksyetylo)metylomalonianu dietylu *11*	 *12*	pięciogodzinne ogrzewanie z 20%-owym HCl do wrzenia, po doprowadzeniu pH do 3 ketonokwas ekstrahuje się $CHCl_3$, surowy ketonokwas poddaje się estryfikacji etanolem wobec stężonego H_2SO_4	wydajność surowego ketonokwasu 80% ester etylowy: *t. wrz.* 116–118°C/20 hPa 84°C/1,3 hPa wydajność estru 64%

odstawia się na 2 h w temperaturze pokojowej. Następnie rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt frakcjonuje. Wydajność reakcji wynosi około 80%.

Metoda B. W kolbce, takiej jak w metodzie A, przyrządza się roztwór 3 mmoli cząsteczek drugorzędowej aminy lub trzeciorzędowego alkoholu w 2,5 cm^3 absolutnego eteru. Do roztworu dodaje się mieszaninę 3 mmoli cząsteczek N-metylomorfoliny i 3 mmoli cząsteczek estru kwasu acetylenodikarboksylowego w 2,5 cm^3 eteru. Mieszaninę odstawia się na 2 h (w przypadku aminy) lub na 20 h (w przypadku alkoholu) w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem na wyparce obrotowej, a produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem.

5.7. ADDYCJA RODNIKOWA

Mechanizm addycji rodnikowej do wielokrotnego wiązania między dwoma atomami węgla można przedstawić na przykładzie przyłączania związku X—Y do podwójnego wiązania:

1. $X—Y + \text{energia} \rightarrow X^{\cdot} + Y^{\cdot}$

2. $X^{\cdot} + —\overset{|}{C}=\overset{|}{C}— \rightarrow X—\overset{|}{C}—\overset{|}{C}^{\cdot}—$

3. $X—\overset{|}{C}—\overset{|}{C}^{\cdot}— + X—Y \rightarrow X—\overset{|}{C}—\overset{|}{C}—Y + X^{\cdot}$

Kierunek addycji rodnikowej do podwójnego wiązania zależy od właściwości cząsteczki X—Y, alkenu i tworzącego się z niego rodnika, a także od warunków reakcji [4]. Jeżeli trzecie stadium reakcji przebiega bardzo szybko, to oznacza to, że cząsteczka XY jest dobrym przenośnikiem Y, a rodnik $X^{\cdot}$ łatwo ulega odtworzeniu. Podczas addycji dobrych przenośników Y dominuje przyłączanie rodnikowe, a w wyniku reakcji powstaje produkt przyłączenia jednej cząsteczki XY do jednej cząsteczki alkenu (addukt o składzie 1 :1). Jeżeli natomiast cząsteczka XY jest słabym przenośnikiem Y, a alken jest podatny na polimeryzację rodnikową, to podczas reakcji powstają telomery (addukty o składzie 1 :2, 1 :3 itd.) oraz polimery.

Bilans energetyczny kolejnych etapów, a zwłaszcza drugiego, ma także wpływ na kierunek reakcji addycji. Dla związków takich jak woda, chlorowodór, amoniak ($XY = H_2O$, HCl, NH_3) bilans energetyczny trzeciego etapu, polegającego na odtworzeniu rodnika $X^{\cdot}$, jest ujemny, dlatego też związki te prawie wcale nie ulegają addycji rodnikowej, tylko jonowej. Dobrymi przenośnikami wodoru są: bromowodór i związki siarkoorganiczne, szczególnie tiole (ogólnie XH). Addycja rodnikowa tych związków do podwójnego wiązania następuje wtedy, gdy alken ma małą skłonność do polimeryzacji a cząsteczka X—H jest dobrym przenośnikiem rodników lub gdy związek X—H stosuje się w nadmiarze. Czasem do rozpoczęcia reakcji rodnikowej konieczne jest zastosowanie dodatkowego inicjatora, zwanego *sensybilizatorem*. Może to być: nadtlenek lub wodoronadtlenek *tert*-butylu albo alifatyczne związki azowe, np. azo-*bis*-izobutyronitryl (AIBN) i jego homologi. W wyniku addycji niesymetrycznych cząsteczek do niesymetrycznie podstawionego podwójnego wiązania powstają produkty o budowie niezgodnej z regułą Markownikowa (podrozdz. 5.2).

Podczas prowadzenia reakcji wolnorodnikowych należy przestrzegać następujących warunków:

1. Substraty i stosowane rozpuszczalniki powinny być dokładnie pozbawione tlenu i innych inhibitorów reakcji rodnikowych. Tlen jest aktywnym dwurodnikiem; śladowa ilość tlenu w mieszaninie reakcyjnej może zainicjować reakcję rodnikową; większa domieszka tlenu w substratach przeciwdziała rozwijaniu się reakcji rodnikowej przez rekombinację tlenu z wolnymi rodnikami.

2. Należy stosować rozpuszczalnik niepolarny. Wprawdzie przebieg reakcji rodnikowej nie zależy od rodzaju rozpuszczalnika ani od katalizującego wpływu kwasów i zasad, rozpuszczalnik niepolarny zmniejsza jednak możliwość zajścia konkurencyjnej addycji jonowej.

3. Mieszaninę reakcyjną należy dobrze mieszać i chłodzić. Produkty reakcji nie powinny osadzać się na ściankach naczynia reakcyjnego.

4. Czasem stosuje się dodatkowy inicjator w ilości zaledwie ułamka procenta w stosunku do molowych stężeń substratów. Sensybilizator dozuje się do mieszaniny reakcyjnej na początku reakcji lub po jej rozpoczęciu.

5. Niekiedy stosuje się naświetlanie mieszaniny reakcyjnej światłem o różnej energii, które powoduje fotolizę wiązań kowalencyjnych sensybilizatora.

Addycja bromowodoru

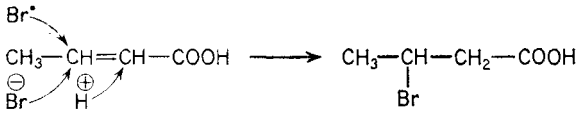
Jak już wspomniano, z chlorowcowodorów tylko bromowodór ulega łatwo addycji rodnikowej do podwójnego wiązania w alkenach, czyli jest dobrym przenośnikiem wodoru. Mechanizm reakcji w przypadku zastosowania nadtlenku benzoilu jako sensybilizatora jest następujący:

$$HBr + C_6H_5^{\bullet} \rightarrow C_6H_6 + Br^{\bullet}$$

$$Br^{\bullet} + CH_3{-}CH{=}CH_2 \rightarrow CH_3{-}\dot{C}H{-}CH_2Br \text{ (trwalszy rodnik)}$$

$$\searrow\!\!\!\!\nearrow\ CH_3{-}CHBr{-}\dot{C}H_2 \text{ (rodnik mniej trwały)}$$

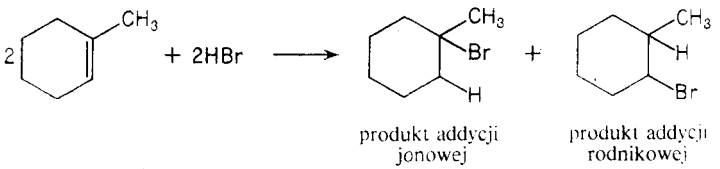
W wyniku addycji rodnikowej powstaje produkt izomeryczny względem produktu otrzymywanego w reakcji addycji elektrofilowej (podrozdz. 5.3). Produkt ten nie powstaje wyłącznie, ponieważ addycji rodnikowej towarzyszy zwykle addycja elektrofilowa. Jedynie w przypadku związku z podwójnym wiązaniem w końcowej grupie winylowej, w wyniku reakcji uzyskuje się jeden z izomerów z dużą przewagą. Alkeny o wiązaniu podwójnym sprzężonym z silną grupą elektronoakceptorową, np. kwas krotonowy i jego estry, tworzą ten sam produkt zarówno w reakcji addycji elektrofilowej, jak i rodnikowej addycji bromowodoru:



Addycja związków siarki

Tiole, disulfidy, chlorki sulfenylowe przyłączają się bardzo łatwo do podwójnego wiązania, jeżeli tylko w środowisku reakcji nie znajdują się inhibitory reakcji rodnikowych. W wyniku addycji powstają sulfidy. Reakcja przebiega według mechanizmu rodnikowego i charakteryzuje się brakiem stereospecyficzności. Addycja rodnikowa tioli do alkenów zachodzi na ogół w temp. 25–100°C. Substancje lotne wymagają ogrzewania w zatopionych ampułkach ze szkła kwarcowego. Inicjatorami reakcji mogą być: tlen (w bardzo małej ilości), nadtlenki, AIBN i promieniowanie UV.

5.7.1. Otrzymywanie izomerycznych bromopochodnych metylocykloheksanu



produkt addycji jonowej — produkt addycji rodnikowej

Do kolby ze szkła kwarcowego, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne, chłodnicę zwrotną i rurkę do wprowadzania gazu, wlewa się roztwór alkenu w pentanie w stosunku molowym 1:7. Kolbę umieszcza się w łaźni z lodem, a w odległości 10 cm stawia się lampę rtęciową. Chłodzenie kolby w trakcie reakcji należy prowadzić w ten sposób, by kawałki lodu były umieszczone po przeciwnej stronie kolby w stosunku do lampy. Po włączeniu lampy przez mieszaninę reakcyjną przepuszcza się suchy bromowodór.

Addycję bromowodoru do 1-metylo-1-cykloheksenu można także prowadzić bez naświetlania, w kolbie ze szkła Pyrex, wyposażonej jak poprzednio. W kolbie umieszcza się roztwór alkenu w pentanie, zawierający dodatkowo 5% nadtlenku benzoilu (w stosunku molowym). Podczas przepuszczania bromowodoru przez roztwór utrzymuje się (w tym przypadku) temp. 35°C. Dalsze postępowanie jest dla obu sposobów jednakowe.

Po pochłonięciu stechiometrycznej ilości bromowodoru jego nadmiar usuwa się przez wytrząsanie ze stałym węglanem potasowym, aż do całkowitego zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla. Po odsączeniu węglanu potasowego produkty wyodrębnia się przez destylację frakcyjną. Zarówno 2-bromo-1-metylocykloheksan (t. wrz. 70–71°C/22 hPa) jak i 1-bromo-1-metylocykloheksan (t. wrz. 72,3–72,5°C/22 hPa) otrzymuje się z wydajnością 40%.

5.7.2. Otrzymywanie suifidu dipropylowego

$$CH_3CH_2CH_2SH \rightarrow CH_3CH_2CH_2S^{\cdot} + H^{\cdot}$$

$$CH_3CH_2CH_2S^{\cdot} + CH_3CH{=}CH_2 \rightarrow CH_3\dot{C}H{-}CH_2{-}S{-}CH_2CH_2CH_3 \rightarrow \begin{matrix} C_3H_7 \\ \diagdown \\ \quad S \\ \diagup \\ C_3H_7 \end{matrix}$$

Produkty rodnikowej addycji do alkenów

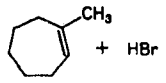
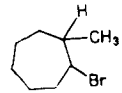
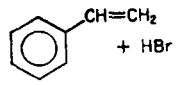
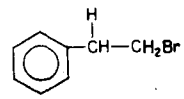
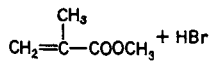
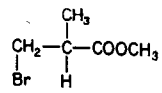
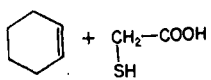
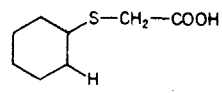
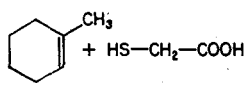
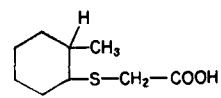
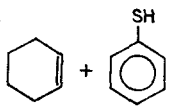
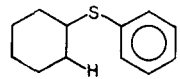
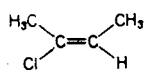
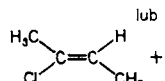
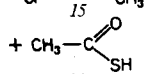
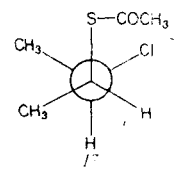
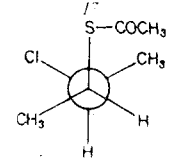
Substraty (rozpuszczalnik)	Temperatura reakcji [°C] (czas reakcji [h])	Katalizator	Produkt			
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	inne dane	wyd. [%]
 *1* (heptan)	70 (2–3)	naświetlanie lampą UV	 *2*	98–99/34	$n_D^{22} = 1{,}5003$	80
 *3* (pentan)	20	nadtlenek laurylowy	 *4*	75/5	$n_D^{23} = 1{,}5563$	75
 *5* (CCl_4 lub heksan)	0–20	nadtlenek benzoilu lub naświetlanie lampą UV	 *6*	67/23	$n_D^{20} = 1{,}4551$	98
 *7* *8*	20 (0,5)	ślady nadtlenków nie usuwane z reagujących odczynników†	 *9*	122–123/0,1	t. t. sulfonu 62°C (benzen)	87
 *10* *8*	20 (0,5)	ślady nadtlenków nie usuwane z reagujących odczynników†	 *11*	135/0,1	t. t. sulfonu 96°C (benzen–eter naftowy)	98

Tabela c.d. 5.10

Substraty (rozpuszczalnik)	Temperatura reakcji [°C] (czas reakcji [h])	Katalizator	Produkt			
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	inne dane	wyd. [%]
 *7* *12*	20 (8)	naświetlanie lampą UV	 *13*	108–110/0,1	t. t. sulfonu 74–75°C (metanol)	80
 *14* lub  *15* +  *16*	90 (1)	naświetlanie żarówką 100 W	 *17*  *18*	80–84/17	—	70††

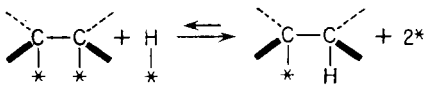
† Odczynniki świeżo destylowane przed reakcją w atmosferze azotu nie reagują.

†† W obu przypadkach otrzymuje się identyczną mieszaninę stereoizometrów: 75% *erytro* i 25% *treo*. W temperaturze −78°C: 90% *erytro* i 10% *treo*.

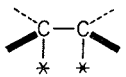
W ampułce ze szkła kwarcowego umieszcza się równomolowe ilości cząsteczek 1-propanotiolu i propenu. Po oziębieniu mieszaniny w ciekłym azocie ampułkę zatapia się i w ciągu 6 min naświetla w temp. 0°C 400-watową lampą rtęciową (łukową), ustawioną w odległości około 20 cm od ampułki. Po naświetleniu ampułkę powtórnie oziębia się w ciekłym azocie, otwiera i zostawia do powolnego ogrzania do temperatury otoczenia. W tym czasie nieprzereagowany propen samorzutnie ulatnia się z ampułki. Ciekłą pozostałość przemywa się 10%-owym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, następnie wodą i destyluje. Sulfid dipropylowy (t. wrz. 140–141°C) otrzymuje się z wydajnością 95%. Inne przykłady addycji rodnikowej do alkenów podano w tab. 5.10.

5.8. ADDYCJA WODORU DO ALKENÓW I ALKINÓW (KATALITYCZNE UWODORNIENIE) [13]

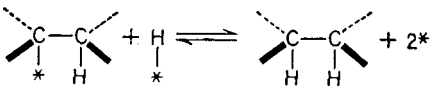
Alkeny i alkiny bardzo łatwo ulegają katalitycznej addycji gazowego wodoru, który na powierzchni katalizatora ulega homolitycznemu rozpadowi na atomy. Addycja wodoru do związków z wiązaniami wielokrotnymi odbywa się na powierzchni katalizatora, na której również cząsteczki alkenów i alkinów są adsorbowane siłami chemisorpcji. Mechanizm tej reakcji jest następujący [14]:



Miejsce aktywne na powierzchni katalizatora jest oznaczone gwiazdką. W pierwszym etapie reakcji cząsteczka alkenu może tworzyć układ σ-diadsorpcyjny, π-adsorpcyjny lub kompleks π-allilowy.
Cząsteczka taka jest przedstawiona schematycznie jako



Po przyłączeniu jednego z zaadsorbowanych w pobliżu atomów wodoru powstaje w reakcji odwracalnej tak zwany *stan połowicznie uwodorniony*. W tym stanie alken ulega dalszej reakcji:



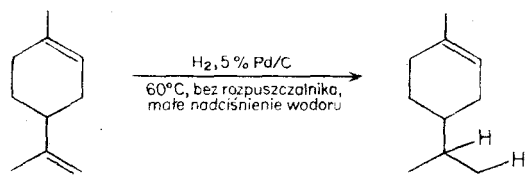
Podczas obu tych etapów zostaje zachowana konfiguracja na obu atomach węgla i w przeważającej ilości powstaje produkt *cis*-addycji. Charakterystyczną cechą katalitycznego uwodorniania jest to, że cząsteczka związku nienasyconego zbliża się i w efekcie — zostaje przyłączona do powierzchni katalizatora tą stroną, z której oddziaływania przestrzenne są najmniejsze. Adsorbowana cząsteczka związku nienasyconego dąży do tego, by przylegać na powierzchni katalizatora w sposób jak najbardziej płaski. O tym, którą stroną cząsteczka ulegnie adsorpcji na powierzchni katalizatora, decydują obecne w związku grupy funkcyjne.

Uwodornienie związków z izolowanym wiązaniem podwójnym

Związki z izolowanym wiązaniem podwójnym bardzo łatwo ulegają katalitycznemu uwodornieniu. Wyjątek stanowią alkeny, w których podwójne wiązanie jest wbudowane w układ policykliczny lub jest osłaniane przez rozbudowane przestrzennie podstawniki.

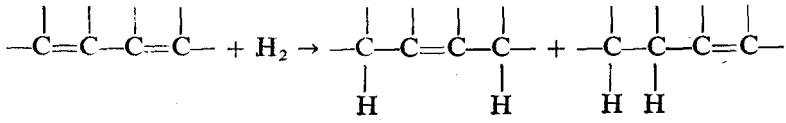
Do redukcji związków z izolowanym wiązaniem podwójnym można stosować wszystkie powszechnie używane katalizatory, ale najczęściej zaleca się 5%-owy pallad na węglu aktywnym. Jeżeli redukowany związek może ulegać niepożądanej wodorolizie, to aby temu zapobiec, stosuje się katalizator rodowy lub platynowy. Niepożądanej migracji podwójnego wiązania unika się prowadząc reakcję na katalizatorze rutenowym, niklu Raneya lub platynie.

cis-Alkeny ulegają katalitycznemu uwodornieniu znacznie szybciej niż izomery *trans*. Różnica szybkości tych reakcji jest większa na katalizatorze palladowym niż na platynowym, dzięki czemu można czasem rozdzielić dwa izomeryczne alkeny, stosując selektywne uwodornienie. Redukcja następuje selektywnie także w przypadku, gdy w cząsteczce związku nienasyconego występują dwa izolowane, ale różnie podstawione wiązania podwójne. Przykładem tego jest selektywne uwodornienie jednego z dwóch wiązań podwójnych 1,8(10)-*p*-mentadienu.



Do selektywnej redukcji jednego z kilku występujących w cząsteczce izolowanych wiązań podwójnych zaleca się szczególnie katalizator rutenowy.

Do uwodornienia alkenów z izolowanym wiązaniem podwójnym najczęściej stosuje się roztwór alkenu w absolutnym etanolu (1 g alkenu na 10–15 cm^3 alkoholu) oraz katalizator — 5%-owy pallad na węglu (50–100 mg). Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej, przy małym nadciśnieniu wodoru. Po pochłonięciu wodoru (absorpcja stechiometrycznej ilości) reakcję przerywa się, katalizator odsącza, a produkt oczyszcza po oddestylowaniu rozpuszczalnika. Uwodornienie układu sprzężonych wiązań podwójnych można przerwać po pochłonięciu 1 mola cząsteczek wodoru na 1 mol cząsteczek związku; otrzymuje się wówczas mieszaninę 1,4- i 1,2-podstawionych pochodnych:



Uwodornienie podwójnego wiązania, sprzężonego z grupą ketonową lub cyjanową zachodzi bardzo łatwo, szczególnie przy zastosowaniu mniej aktywnego katalizatora palladowego, co pozwala na selektywne uwodornienie produktów kondensacji: aldolowej, Knoevenagela, czy też Stobbego.

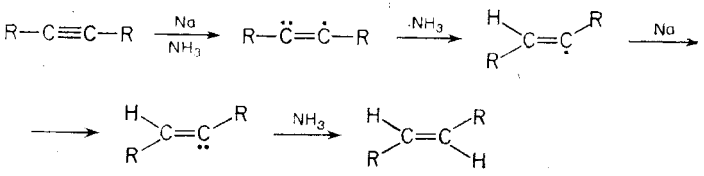
Uwodornienie alkinów

Uwodornienie alkinów prowadzi się aż do całkowitego wysycenia wiązania potrójnego i otrzymania alkanu, bądź reakcję przerywa się na etapie alkenu.

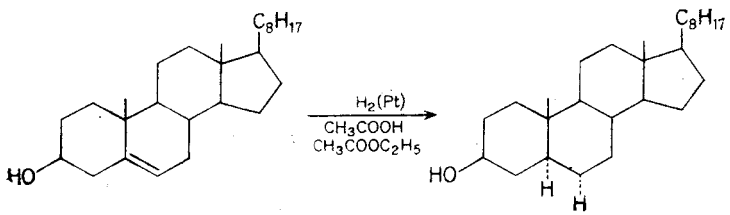
W wyniku częściowego uwodornienia alkinów powstają wyłącznie *cis*-alkeny. Nie obserwuje się migracji wiązania wielokrotnego ani izomeryzacji związku, nawet przy zastosowaniu katalizatora palladowego. W reakcji częściowego uwodornienia związku z wiązaniem potrójnym stosuje się niewielkie ilości katalizatora (1–2% w stosunku do masy substratu) lub katalizator specjalnie zdezaktywowany dodatkiem trzeciorzędowej aminy lub stałego wodorotlenku metalu alkalicznego. Najczęściej w tym celu stosuje się klasyczny *katalizator Lindlara*, czyli pallad osadzony na węglanie wapniowym i zdezaktywowany dioctanem ołowiawym. Niekiedy używany jest także zmodyfikowany katalizator Lindlara. Na przykład do częściowego uwodornienia 10 g alkinu przyrządza się 200 mg 5%-owego palladu osadzonego na siarczanie barowym, zdezaktywowanego dodatkiem 200 mg (ok. 5 kropli) czystej, syntetycznej chinoliny; reakcję prowadzi się w metanolu (75–100 cm^3).

Przedstawiona stereoselektywna reakcja uwodornienia alkinów do alkenów ma szereg zastosowań w syntezie. Wykorzystuje się ją do otrzymywania nienasyconych laktonów, cyklicznych acetali, eterów enolowych, alkoholi z grupą hydroksylową w położeniu allilowym i ich estrów.

Alkiny można również częściowo uwodornić w reakcji z sodem w ciekłym amoniaku. Tworzą się wówczas alkeny o konfiguracji *trans*. Alkeny otrzymane w tych warunkach nie ulegają dalszej redukcji. Mechanizm tej przemiany jest przedstawiony poniżej, a szczegóły czytelnik znajdzie w pracach oryginalnych [15]:



5.8.1. Otrzymywanie 5α-cholestan-3β-olu†



W kolbie kulistej o poj. 1 dm^3 (patrz **1.5.5**) umieszcza się 10 g cholesterolu i 150 cm^3 mieszaniny octanu etylu z kwasem octowym w stosunku 2:1. Mieszaninę podgrzewa się do temp. 55°C i w tej temperaturze dodaje się 0,2 g dwutlenku platyny oraz 0,02 cm^3

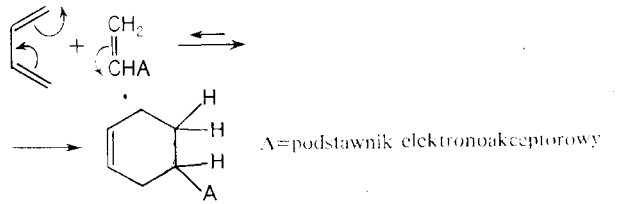
† Jest to przykład uwodornienia mało aktywnego związku z trudno dostępnym wiązaniem podwójnym.

70%-owego kwasu nadchlorowego. Kolbę owija się, aby zmniejszyć wymianę ciepła z otoczeniem. Mieszaninę reakcyjną szybko przedmuchuje się azotem a następnie wodorem. Przedmuchanie wodorem należy wykonać tak szybko, by początek reakcji nastąpił w temp. 50°C. Uwodornienie prowadzi się przy niewielkim nadciśnieniu wodoru (30–40 cm słupa wody), aż do pochłonięcia stechiometrycznej ilości gazu, co trwa około 1 h. Po uwodornieniu wodór wypiera się azotem i dopiero wtedy otwiera się kolbę reakcyjną. Zawartość kolby traktuje się 0,02 cm^3 25%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego, po czym lekko podgrzewa, wytrząsa i odsącza katalizator na lejku z podgrzewaczem. Przesącz ochładza się do temperatury pokojowej i oddziela wytrącone kryształy, stanowiące pierwszą część surowego produktu. Po wymrożeniu ługów pokrystalicznych w lodówce otrzymuje się drugą frakcję produktu. Kryształy należy połączyć i krystalizować z najmniejszej ilości octanu etylu. 5α-Cholestan-3β-ol (t.t. 139–141°C) otrzymuje się z wydajnością 80%.

5.9. REAKCJE CYKLOADDYCJI [16]

Reakcją cykloaddycji nazywa się taką reakcję, w której dwa lub więcej pojedynczych wiązań σ tworzy się w wyniku połączenia krańców dwóch lub więcej układów liniowo sprzężonych π-elektronów.

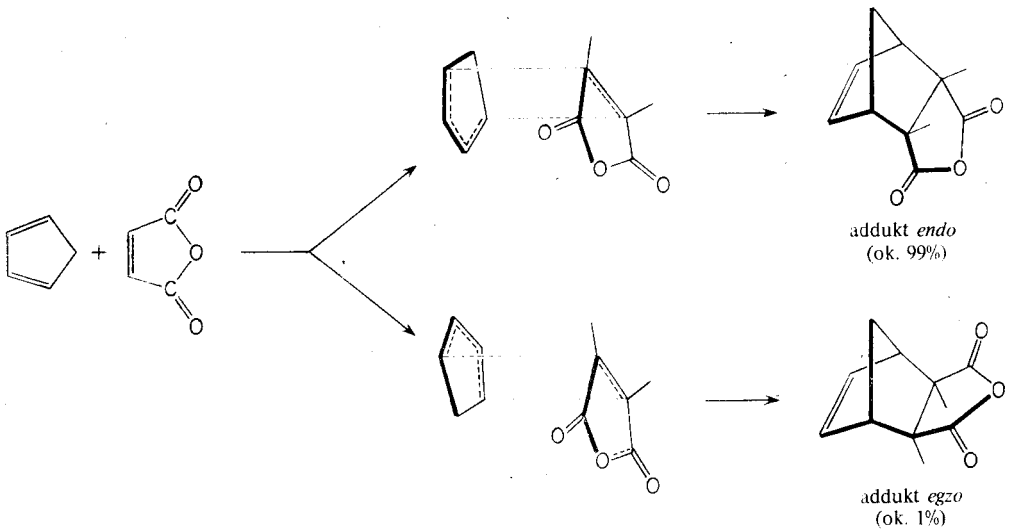
Reakcje cykloaddycji należą do reakcji wielocentrowych, to znaczy przebiegają jako procesy uzgodnione. W stanie przejściowym o sprzężonym układzie cyklicznym następuje jednoczesne przesunięcie chmury ruchliwych elektronów aż do osiągnięcia końcowej konfiguracji. Towarzyszy temu równoczesne rozrywanie starych i powstawanie nowych wiązań bez występowania ładunków i niesparowanych elektronów. Jednym z przykładów najliczniej reprezentowanych w syntezie są reakcje cykloaddycji $[{}_{\pi}4_s+{}_{\pi}2_s]$, do których należy *reakcja Dielsa–Aldera*.



Reakcja Dielsa–Aldera jest stereospecyficzną *cis*-addycją, a budowę powstających produktów można przewidzieć na podstawie reguł zachowania symetrii orbitali Woodwarda i Hoffmanna [17]. Stereochemiczny przebieg reakcji zależy od tego, czy rozpoczyna się ona ze stanu podstawowego, czy też wzbudzonego. Dla reakcji Dielsa–Aldera ustalono na podstawie danych eksperymentalnych następujące reguły:

1. W każdym zbadanym przypadku addycja zarówno dienu jak i dienofilu jest *cis*.
2. Aby umożliwić przebieg reakcji, dien musi przybrać konformację *s-cis*.
3. Szybkość reakcji nie zależy od rodzaju rozpuszczalnika.
4. Entropia aktywacji ma dużą wartość ujemną.

5. Jeżeli w wyniku reakcji powstaje układ policykliczny, to z dwóch możliwych do wytworzenia izomerów: egzo- i endocyklicznego powstaje taki, w którym występuje maksymalne nałożenie się orbitali. Na przykład w reakcji cylopentadienu z bezwodnikiem maleinowym tworzy się wyłącznie bezwodnik 3,6-*endo*-metyleno-1,2,3,6-tetrahydroftalowy:



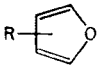
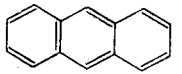
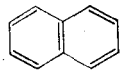
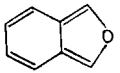
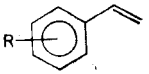
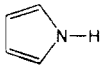
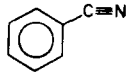
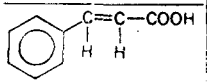
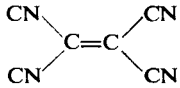
Dzięki ostatnim badaniom okazało się, że reakcja Dielsa–Aldera ma znaczenie ogólne, ponieważ mogą w niej również uczestniczyć związki, w których podwójne wiązanie łączy nie tylko dwa atomy węgla, ale także heteroatomy: azot, siarkę lub tlen [18].

Porównując reaktywność różnych dienów stwierdzono, że dla dienów acyklicznych zależy ona bardziej od położenia podstawników niż od ich rozmiarów. Podstawniki alkilowe, alkoksylowe lub arylowe w położeniu 2,3,4 w stosunku do układu wiązań podwójnych zwiększają przeważnie reaktywność dienu, a podstawniki usytuowane na końcu sprzężonych wiązań podwójnych znacznie ją obniżają, jakkolwiek dotychczas nie wiadomo, czy jest to efekt elektronowy, czy steryczny. Dienofile alkenowe reagują z reguły łatwiej niż alkinowe, zaś dienofile dwufunkcyjne — łatwiej niż monofunkcyjne, a α, β-nienasycone kwasy są z reguły aktywniejsze niż ich estry. Najczęściej stosowane dieny i dienofile sklasyfikowano na podstawie ich reaktywności w tab. 5.11.

Reakcja Dielsa–Aldera przebiega zwykle szybko i z dużą wydajnością, już po zmieszaniu odczynników w stosunku równomolowym. W przypadku mało reaktywnych związków bilans energetyczny reakcji jest ujemny, reakcja zachodzi powoli i przyspiesza się ją ogrzewając mieszaninę substratów w zatopionej ampułce. Należy jednak pamiętać, że w wysokiej temperaturze zwiększa się znacznie możliwość zachodzenia reakcji odwracalnej (*reakcja retro-Dielsa–Aldera* — patrz podrozdz. 4.4). W takich przypadkach przeciwdziała się reakcji odwracalnej, stosując nieduży nadmiar dienofilu. Do reakcji zaleca się stosować dieny oczyszczane bezpośrednio przed reakcją. Dieny można także generować w naczyniu, w którym jest prowadzona reakcja, na przykład przez termiczny rozkład odpowiedniego sulfonu **5.9.2** (patrz również podrozdz. 14.6).

Tabela 5.11

Klasyfikacja dienów i dienofilów stosowanych w reakcjach Dielsa–Aldera

	Reaktywne		Średnio reaktywne		Mało reaktywne	
	nazwa	wzór	nazwa	wzór	nazwa	wzór
Dieny	butadien (R=H) i pochodne (z wyjątkiem 2,3-dichloro-)	$CH_2=C(R)-C(R)=CH_2$	furan (R = H) i pochodne (z wyjątkiem R = CN, NO_2, $CO_2C_2H_5$)		tiofen	
					antracen	
					naftalen	
	cyklopentadien i pochodne		benzofuran		styren i pochodne	
	1,3-cykloheksadien i pochodne				pirol	
Dienofile	bezwodnik maleinowy		acetylenodikarboksylan etylu	$C(CO_2C_2H_5)\equiv C(CO_2C_2H_5)$	benzonitryl	 11
	akrylonitryl	$CH_2=CH-CN$			kwas cynamonowy	 12
	akrylan metylu	$CH_2=CH-CO_2-CH_3$				
	fumaran dietylu	$HC(CO_2C_2H_5)=CH(CO_2C_2H_5)$	akryloaldehyd	$CH_2=CH-C(=O)H$	kwas akrylowy	$CH_2=CH-COOH$
	tetracyjanoetylen					

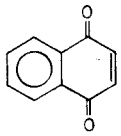
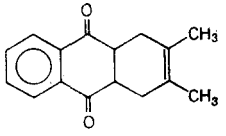
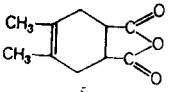
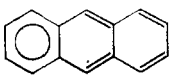
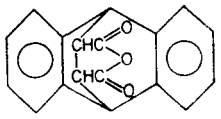
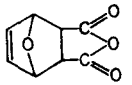
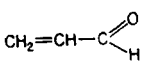
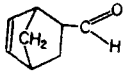
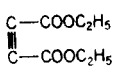
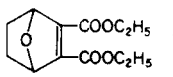
5.9.1. Otrzymywanie adduktów reakcji Dielsa–Aldera

Do otrzymania adduktów reakcji Dielsa–Aldera stosuje się jedną z przedstawionych metod, zależnie od reaktywności dienu i dienofilu.

Metoda A (dla substratów reaktywnych). Reakcję prowadzi się w kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, termometr i wkraplacz, w ściśle określonej temperaturze,

Tabela 5.12

Przykłady produktów otrzymywanych w reakcji Dielsa–Aldera

Substraty		Metoda (rozpuszczalnik)	Temperatura reakcji [°C] (czas reakcji [h])	Produkt		
dien	dienofil			wzór	t.t. [°C] (t. wrz. [°C/hPa])	wyd. [%]
1	 *2*	C (etanol)	78 (5)	 *3*	150–152 (metanol)	98
1	*4*	A	70†	 *5*	78–79 (eter naftowy 60–80)	100
 *6*	*4*	C (ksylen) *1*	140 (0,3)	 *7*	262 (rozkład)	75
8	*4*	B	20 (3–4)	 *9*	125 (rozkład)	100
10	 *11*	A	40 (3–4)††	 *12*	(70–71/27)	90
8	 *13*	C	100††† (8–10)	 *14*	69–72 (ligroina)	80

† Po ostygnięciu mieszaniny (po zakończeniu żywiołowej reakcji) nadmiar bezwodnika maleinowego należy ekstrahować zimną wodą.

†† Po zakończeniu żywiołowej reakcji mieszaninę reakcyjną należy pozostawić na kilka godzin w zamkniętym naczyniu.

††† Addukt bez oczyszczania poddaje się uwodornieniu na koloidalnym palladzie w acetonie.

którą reguluje się przez chłodzenie zewnętrzne lub odpowiednie dozowanie substratów. Reakcja jest egzotermiczna i przebiega bardzo gwałtownie. Rozcieńczenie substratów obojętnym rozpuszczalnikiem, takim jak benzen, eter, toluen lub ksylen, zmniejsza szybkość reakcji. Wytwarzając wodną emulsję substratów można odprowadzić nadmiar wydzielającego się w reakcji ciepła.

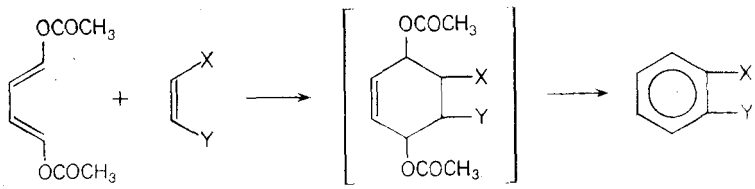
Metoda B (dla substratów średnio reaktywnych). W naczyniu reakcyjnym miesza się substraty w stosunku równomolowym i odstawia w temperaturze pokojowej. Po kilku godzinach addukt wytrąca się przeważnie w postaci krystalicznej.

Metoda C (dla substratów mało reaktywnych). Po zmieszaniu równomolowych ilości substratów mieszaninę ogrzewa się w zatopionej ampułce. Można także ogrzewać roztwór substratów w wysokowrzącym rozpuszczalniku (anizol, *o*-dichlorobenzen, nitrobenzen) w kolbie z chłodnicą zwrotną.

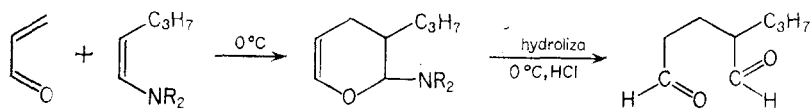
W reakcjach dienów i dienofilów o dużej i średniej reaktywności otrzymuje się przeważnie produkty addycji z wydajnością wyższą niż 80%, o dużym stopniu czystości. Jedynie w przypadkach, gdy reakcji towarzyszy długotrwałe ogrzewanie, addukty bywają zanieczyszczone produktami ubocznymi, np. w reakcji odwodorniania lub migracji podwójnego wiązania. Dla odczynników o reaktywności mniejszej niż średnia, konieczna jest zazwyczaj temperatura reakcji od 100 do 150°C i czas ogrzewania 10–30 h. Typowe przykłady adduktów reakcji Dielsa–Aldera otrzymanych wymienionymi metodami zebrano w tab. 5.12; zastosowanie tej reakcji w syntezie i degradacji układów cyklicznych przedstawiono na schemacie 5.4.

Schemat 5.4

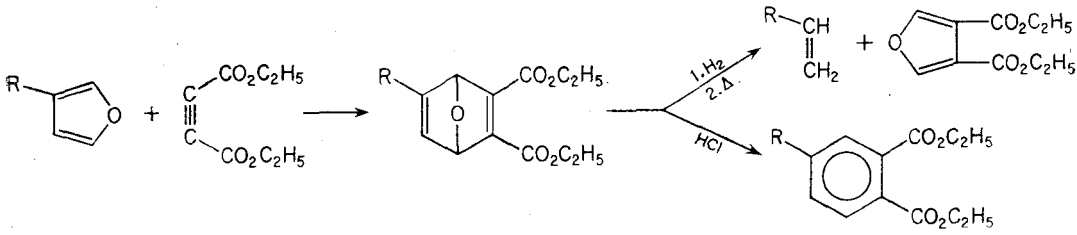
1. Otrzymywanie dipodstawionych pochodnych benzenu:



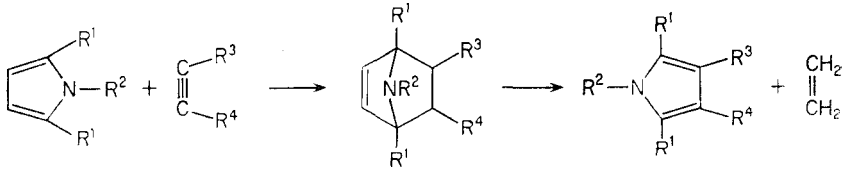
2. Otrzymywanie dialdehydów:



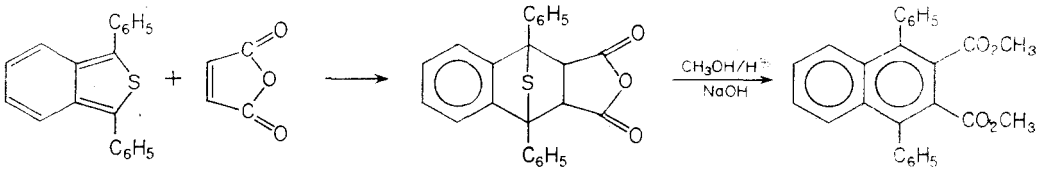
3. Otrzymywanie estrów kwasu furano-3,4-dikarboksylowego:



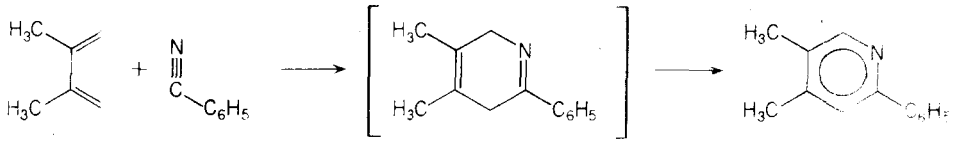
4. Otrzymywanie pochodnych pirolu:



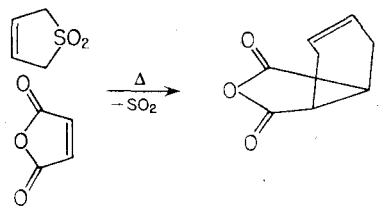
5. Otrzymywanie pochodnych kwasów naftalenodikarboksylowych:



6. Otrzymywanie tripodstawionych pochodnych pirydyny:



5.9.2. Otrzymywanie bezwodnika kwasu *endo-cis*-4-cykloheksen-1,2-dikarboksylowego [19]



W erlenmajerce ze szkła kwarcowego umieszcza się 0,21 mola cząsteczek 1,1-ditlenku 2,5-dihydrotiofenu (sulfolenu-3), 0,153 mola cząsteczek sproszkowanego bezwodnika maleinowego, 10 cm^3 czystego ksylenu i dodaje „porcelankę". Erlenmajerkę zamyka się szczelnie korkiem i wytrząsa przez kilka minut (do częściowego rozpuszczenia składników). Następnie otwór erlenmajerki zamyka się korkiem, przez który przesunięty jest koniec przedłużacza destylacyjnego; przedłużacz ten spełnia rolę powietrznej chłodnicy zwrotnej. Drugi koniec przedłużacza łączy się z pompką wodną. Po włączeniu pompki i uzyskaniu w aparaturze zmniejszonego ciśnienia, rozpoczyna się ogrzewanie erlenmajerki na siatce azbestowej aż do stanu łagodnego wrzenia mieszaniny, co poznaje się po skraplaniu ksylenu na końcu przedłużacza (ogrzewanie nie powinno być bardziej intensywne niż takie, które powoduje skraplanie kilku kropli rozpuszczalnika na sekundę). Przez pierwsze 10 min reakcja jest egzotermiczna i trzeba szczególnie uważać, by nie spowodować przegrzania mieszaniny. Po upływie 30 min palnik odłącza się i erlenmajerkę zostawia do ostygnięcia

(5 min), nie wyłączając pompki wodnej. Następnie dodaje się 150 cm^3 osuszonego benzenu i trochę węgla aktywnego, po czym mieszaninę ogrzewa się powtórnie do wrzenia i sączy na gorąco. Przesącz ogrzewa się aż do całkowitego rozpuszczenia się osadu, dodaje ostrożnie eter naftowy (t. wrz. 60–75°C), wstrząsając kolbą, aż do wyraźnego zmętnienia roztworu. Produkt uzyskuje się po wymrożeniu mieszaniny w wodzie z lodem. Bezwodnik kwasu *endo-cis*-4-cykloheksen-1,2-dikarboksylowego (t.t. 104–106°C) otrzymuje się z wydajnością około 85%.

Bibliografia

1. De la Mare P.B.D., Bolton B., „Electrophilic addition to unsaturated systems", Elsevier, Amsterdam 1966.
2. Soll H., w Houben–Weyl „Moderne Methoden der Praparativen Organischen Chemie", Vol. IV/1a, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
3. Pryor W. A., „Mechanisms of sulfur reactions", McGraw-Hill Book Co., New York 1962.
4. Sosnovsky G., „Free Radical Reactions in Preparative Organic Chemistry", MacMillan Co., New York 1964.
5. Knight H. B., Koos R. E., Swern D., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6212 (1958).
6. a. Gunston F. D., *Advances Org. Chem.* **1**, 103 (1960); b. Swern D., *Org. Reactions*, **7**, 378 (1953),
7. Issleib K., Jasche K., *Chem. Ber.* **100**, 412 (1960).
8. Bergmann E. D., *Org. Reactions*, **7**, 178 (1959).
9. Winterfeldt E., „Additions to the activated triple bond" w „Newer methods in organic chemistry", Vol. 4, wyd. E. Foerst, 1971.
10. Winterfeldt E., Preuss H., *Chem. Ber.* 99, 451 (1966).
11. a. Iwanami Y., *Bull. Soc. Chem. Japan*, **7**, 1740, 1745 (1964); b. MacMullen C. H., Stirling C.J.M., *J. Chem. Soc., B*, **1966**, 1217.
12. Metler T., Uchida A., Miller S. I., *Tetrahedron*, **1968**, 4285.
13. Augustine R. L., „Catalytic Hydrogenation. Techniques and applications in organic syntheses". wyd. Marcel Dekker Inc., New York 1965.
14. House H. O., „Nowoczesne reakcje syntezy organicznej", PWN, Warszawa 1979.
15. a. Hennion J., Ode J., *J. Org. Chem.*, **31**, 1975 (1966); b. Assinger A., *Chem. Ber.*, **97**, 1515 (1964).
16. Alder R. W., Baker R., Brown J. M., „Mechanizmy reakcji w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1977.
17. Woodward R. B., Hoffmann R., „The Conservation of Orbital Symmetry", Verlag Chemie GmbH, Academic Press Inc., 1970.
18. Winterfeldt E., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **6**, 423 (1967); **5**, 211 (1966).
19. Sample T. E., jr, Hatch L. F., *J. Chem. Educ.*, **45**, 55 (1968).
20. Rauhut M. M., Heckenbleikner J., Currier H. A., Schaefer F., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1103, 4803 (1959).

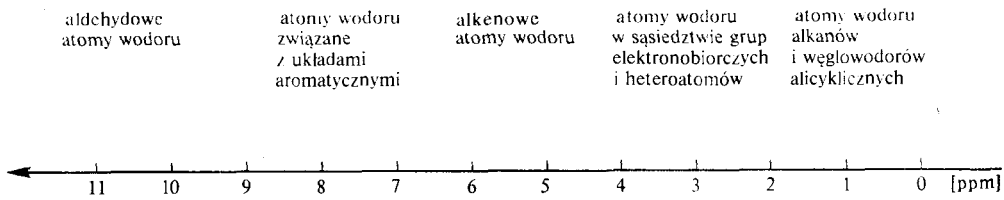
Rozdział 6

WIĄZANIE WĘGIEL—WODÓR

6.1. Reaktywność wiązania węgiel–wodór 305 6.1.1. Reaktywność wiązania węgiel–wodór w związkach aromatycznych 307. 6.1.2. Reaktywność wiązania węgiel–wodór w związkach alifatycznych 310
6.2. Alkilowanie metodą Friedela–Craftsa 310 6.2.1. Alkilowanie wobec bezwodnego chlorku glinowego 312. 6.2.2. Alkilowanie alkenami wobec bezwodnego chlorku żelazowego 313. 6.2.3. Alkilowanie alkenami wobec stężonego kwasu siarkowego 313. 6.2.4. Alkilowanie indolu wobec bezwodnego chlorku cynkowego i bezwodnego octanu cynkowego 313
6.3. Acylowanie metodą Friedela–Craftsa 319 6.3.1. Acylowanie chlorkiem kwasowym w nitrobenzenie 321. 6.3.2. Acylowanie chlorkiem lub bezwodnikiem kwasowym w dichlorometanie lub dichloroetanie 321. 6.3.3. Acylowanie bezwodnikiem kwasowym w nadmiarze węglowodoru 322. 6.3.4. Acylowanie chlorkiem kwasowym wobec bezwodnego chlorku cynkowego 322
6.4. Otrzymywanie aldehydów aromatycznych 322 6.4.1. Formylowanie indolu w reakcji Vilsmeiera 323. 6.4.2. Formylowanie N-metylokarbazolu w reakcji Vilsmeiera 323. 6.4.3. Formylowanie tiofenu w reakcji Vilsmeiera 324. 6.4.4. Formylowanie 1,3-dimetoksybenzenu w reakcji Vilsmeiera 324. 6.4.5. Formylowanie styrenu w reakcji Vilsmeiera 324. 6.4.6. Formylowanie fenoli w reakcji Duffa 326. 6.4.7. Formylowanie amin w reakcji Duffa 327
6.5. Synteza układu izochinolinowego (metoda Bischlera–Napieralskiego) 327. 6.5.1. Synteza układu izochinolinowego w roztworze tetraliny wobec pięciotlenku fosforu 330. 6.5.2. Synteza układu izochinolinowego wobec tlenochlorku fosforu 330
6.6. Reakcja Fischera 330 6.6.1. Cyklizacja arylohydrazonów wobec kwasu octowego 332. 6.6.2. Cyklizacja arylohydrazonów wobec stężonego kwasu solnego 332. 6.6.3. Cyklizacja arylohydrazonów wobec eteratu trójfluorku boru 334. 6.6.4. Cyklizacja arylohydrazonów wobec bezwodnego chlorku cynkowego 334
6.7. Reakcja nitrowania związków aromatycznych 334 6.7.1. Otrzymywanie 4,4'-dinitrodibenzylu 336. 6.7.2. Otrzymywanie *o*- i *p*-nitrokumenu 336. 6.7.3. Otrzymywanie kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego 336. 6.7.4. Otrzymywanie nitropochodnych bromku α-fenetylu 337
6.8. Sulfonowanie związków aromatycznych 337 6.8.1. Otrzymywanie *p*-kumenosulfonianu sodowego 339. 6.8.2. Otrzymywanie 2,4,5-trichlorobenzenosulfonianu sodowego 339. 6.8.3. Otrzymywanie 2,4-dinitrobenzenosulfonianu potasowego 339. 6.8.4. Otrzymywanie soli barowej kwasu 2-tiofenosulfonowego 339. 6.8.5. Otrzymywanie chlorku *p*-toluenosulfonylowego 340
6.9. C-nitrozowanie związków alifatycznych 340 6.9.1. Otrzymywanie formyloaminomalonianu dietylu 341
6.10. Bromowanie w położeniu allilowym 342
6.11. Degradacja związków azotowych przebiegająca z utworzeniem podwójnego wiązania węgiel–węgiel 344 6.11.1. Piroliza N-tlenków amin 348. 6.11.2. Piroliza wodorotlenków amoniowych 349. 6.11.3. Degradacja Hofmanna prowadzona przy użyciu stężonego wodorotlenku potasowego 349. 6.11.4. Rozkład zasad Mannicha 351
Bibliografia 351

6.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA WĘGIEL–WODÓR

O układzie atomów wodoru w cząsteczce związku organicznego można wnioskować na podstawie widm PMR. Atomy wodoru dają sygnały w różnych obszarach widma, co ilustruje rys. 6.1. Istnieje współzależność między reaktywnością wiązania C—H a położeniem sygnału atomu wodoru w widmie PMR, ponieważ zarówno reaktywność wiązania C—H, jak i położenie sygnału w widmie PMR zależą od rozkładu gęstości elektronowej, wynikającej z obecności grup elektronobiorczych, heteroatomów, wiązań wielokrotnych



Rys. 6.1. Położenie sygnałów pochodzących od różnych rodzajów atomów wodoru w widmach PMR

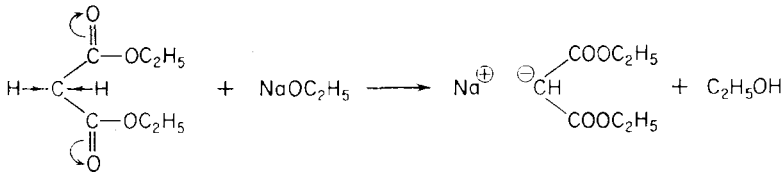
itd. Atomy wodoru związane z atomem węgla w wiązaniach alifatycznych i alicyklicznych, ze względu na niepolarny charakter wiązania C—H, trudno ulegają podstawieniu. Reakcje podstawienia przebiegają w tym przypadku według mechanizmu wolnorodnikowego. Typowym przykładem jest reakcja chlorowania alkanów:

$$Cl_2 + h\nu \rightarrow Cl^{\bullet} + Cl^{\bullet}$$

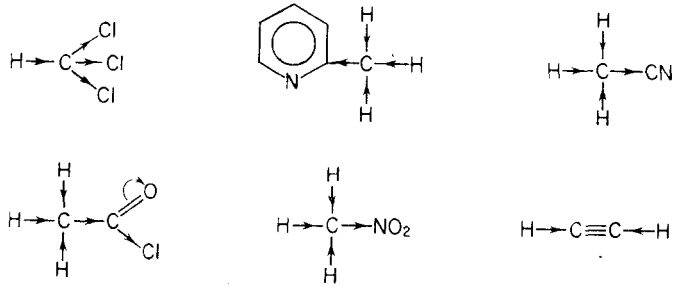
$$RH + Cl^{\bullet} \rightarrow R^{\bullet} + HCl$$

$$R^{\bullet} + Cl_2 \rightarrow RCl + Cl^{\bullet} \text{ itd.}$$

Wprowadzenie do cząsteczki podstawników o charakterze elektronobiorczym polaryzuje wiązanie C—H i ułatwia podstawienie wodoru. Atomy wodoru w położeniu α w stosunku do grupy karbonylowej względnie łatwo ulegają wymianie na atomy chlorowca. W niektórych przypadkach atomy wodoru wiązania C—H mogą wykazywać właściwości wodoru kwasowego i ulegać wymianie na metal:

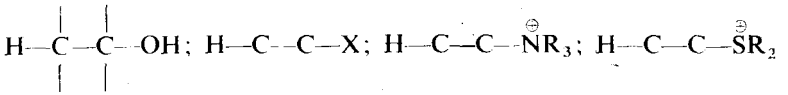


W cząsteczce malonianu dietylu sumują się efekty aktywujące dwóch grup karbonylowych. Efekt aktywujący wywołują także atomy chlorowców, pierścienie aromatyczne, grupy cyjanowe, nitrowe oraz wiązania potrójne:



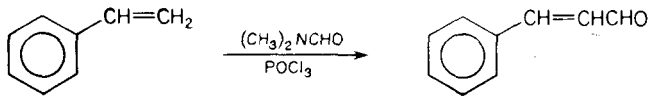
Możliwość wymiany atomów wodoru w układzie alkinowym na atomy metali jest często wykorzystywana w syntezie organicznej.

Specyficzną aktywność wykazuje wiązanie C—H w położeniu β w stosunku do heteroatomu w takich związkach, jak alkohole, halogenki alkilowe i sole oniowe:



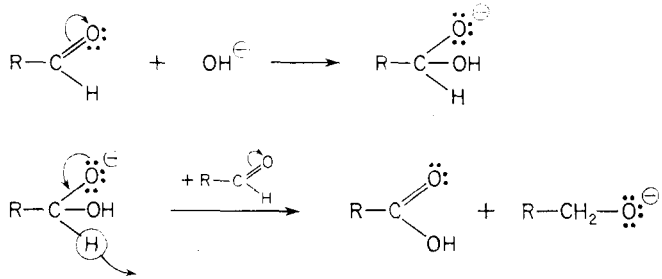
Zaktywowane w ten sposób atomy wodoru łatwo ulegają reakcji eliminacji pod wpływem zasad. Typowym przykładem jest *reakcja degradacji Hofmanna*:

W alkenach aktywność wiązań C—H maskowana jest obecnością wiązania podwójnego w cząsteczce. Znane są jednak reakcje, w trakcie których atomy wodoru ulegają wymianie, a równocześnie układ alkenowy pozostaje nienaruszony. Jako przykład może służyć otrzymywanie α,β-nienasyconych aldehydów w *reakcji Vilsmeiera*:



Atomy wodoru związków aromatycznych stosunkowo łatwo ulegają wymianie w charakterystycznych reakcjach elektrofilowego podstawienia. Reakcje te przebiegają wobec polarnych katalizatorów (np. $AlCl_3$) i mają charakter jonowy. Mechanizm elektrofilowego podstawienia w pierścieniu aromatycznym przedstawiono wstępnie w rozdziale 3; będzie on również przedmiotem dalszych rozważań przy omawianiu reakcji alkilowania, nitrowania itp.

Aktywność chemiczna aldehydów związana jest między innymi z możliwością oderwania atomu wodoru z parą elektronów. Przeniesienie jonu wodorkowego następuje na przykład w trakcie *reakcji Cannizzaro*:



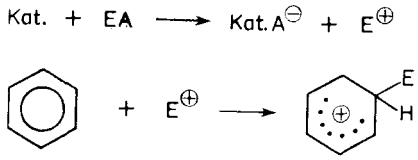
Przeniesienie jonu wodorkowego następuje również podczas reakcji nukleofilowego podstawienia, którym ulegają pochodne pirydyny oraz niektóre pochodne benzenu, posiadające silnie elektronobiorcze podstawniki w pierścieniu.

6.1.1. Reaktywność wiązania węgiel–wodór w związkach aromatycznych

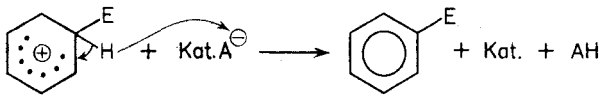
Wymiana atomu wodoru na inny atom lub grupę atomów w układzie aromatycznym odbywa się najczęściej według mechanizmu podstawienia elektrofilowego. Reakcjom elektrofilowego podstawienia łatwo ulega większość pięcioczłonowych aromatycznych związków

heterocyklicznych, stosunkowo trudniej benzen i jego homologi, najtrudniej pochodne pirydyny.

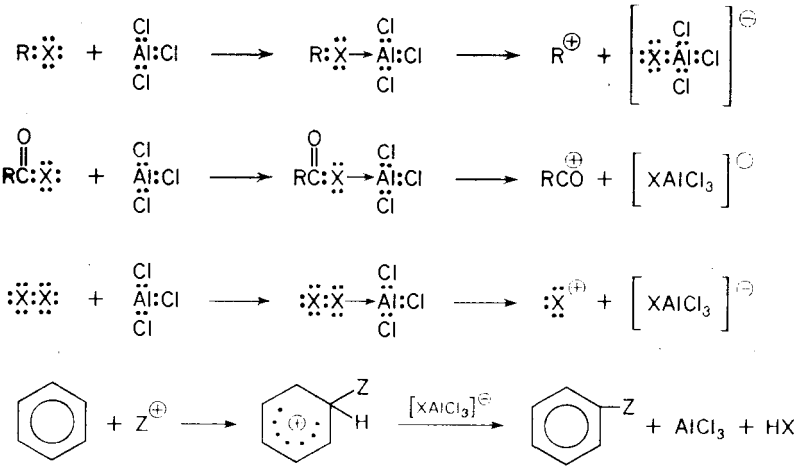
Reakcje podstawienia elektrofilowego katalizowane są przez kwasy Lewisa. Katalizator uczestniczy w wytworzeniu czynnika elektrofilowego, który następnie atakuje pierścień aromatyczny:



Z kolei pod wpływem akceptora protonu regeneruje się cząsteczka katalizatora, a pierścień odzyskuje swój aromatyczny charakter:



Typowymi przykładami podstawienia elektrofilowego w pierścieniu aromatycznym są reakcje alkilowania, acylowania lub chlorowcowania benzenu wobec bezwodnego chlorku glinowego:



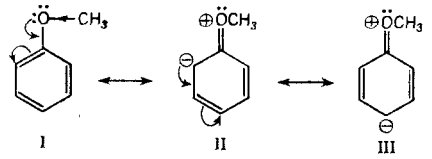
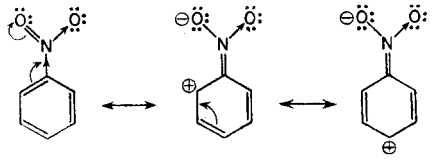
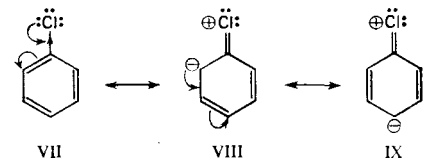
R=alkil, X=halogen, Z=alkil, acyl lub halogen

Obecność podstawników wywiera charakterystyczny wpływ na szybkość i kierunek podstawienia elektrofilowego w pierścieniu. Grupy elektronodawcze (alkilowe, alkoksylowe, aminowe i hydroksylowe) ułatwiają reakcję, a następny podstawnik kierują w położenie *orto* lub *para*. Grupy elektronobiorcze (karbonylowa, karboksylowa, sulfonowa, nitrowa, amoniowa) utrudniają podstawienie, kierując równocześnie następny podstawnik w położenie *meta*.

Wpływ podstawników na kierunek dalszego podstawienia dobrze wyjaśnia teoria rezonansu. W cząsteczce anizolu (I), struktury (II) i (III) są odpowiedzialne za elektrofilowe podstawienie w położeniu *orto* i *para* (tab. 6.1). Gęstość elektronowa w położeniach

Tabela 6.1

Podstawienie elektrofilowe w cząsteczkach niektórych pochodnych benzenu

Struktury rezonansowe	Kierunek reakcji
 I II III	anizol, gęstość elektronowa w pierścieniu większa niż w cząsteczce benzenu; kierunek podstawienia elektrofilowego: *orto, para*
 IV V VI	nitrobenzen, gęstość elektronowa w pierścieniu mniejsza niż w cząsteczce benzenu; kierunek podstawienia elektrofilowego: *meta*
 VII VIII IX	chlorobenzen, gęstość elektronowa w pierścieniu mniejsza niż w cząsteczce benzenu; kierunek podstawienia elektrofilowego: *orto, para*

orto i *para* w stosunku do grupy metoksylowej jest większa niż przeciętna gęstość elektronowa w pierścieniu benzenowym. Położenia te są zatem szczególnie podatne na atak czynników elektrofiłowych. Reakcje podstawienia elektrofilowego zachodzą łatwo, dając mieszaniny izomerów *orto* i *para*. Wzajemne proporcje ilościowe między izomerami uzależnione są od czynników sterycznych.

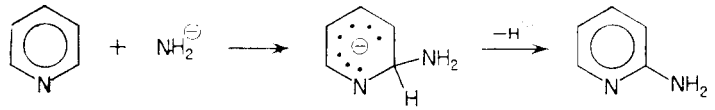
W pierścieniu nitrobenzenu (IV) nie ma miejsc szczególnie podatnych na atak elektrofilowy. Reakcja podstawienia zachodzi trudno, a podstawnik zajmuje położenie *meta* w stosunku do grupy nitrowej, gdzie gęstość elektronowa zbliżona jest do przeciętnej gęstości elektronowej w cząsteczce benzenu.

Szczególne położenie pośród podstawników zajmują atomy chlorowców. Bardziej elektroujemne od atomu węgla, zmniejszają gęstość elektronową w pierścieniu. Równocześnie jednak dzięki wolnym parom elektronowym atomów chlorowców istnieją struktury (VIII) i (IX). W konsekwencji, podstawienie elektrofilowe zachodzi nieco trudniej niż w cząsteczce benzenu, ale podstawniki są kierowane w położenia *orto* i *para*. Efekty indukcyjny i mezomeryczny działają w tym przypadku w przeciwnych kierunkach.

W dalszym ciągu niniejszego rozdziału niektóre reakcje podstawienia elektrofilowego w pierścieniu aromatycznym omówiono szczegółowo, uwzględniając reakcje przebiegające z utworzeniem wiązań węgiel–węgiel (alkilowanie i acylowanie), węgiel–azot (nitrowanie) oraz węgiel–siarka (sulfonowanie). Omówiono także niektóre reakcje pokrewne, np. reakcję Fischera i syntezę izochinolin w reakcji Bischlera–Napieralskiego, której mechanizm zbliżony jest do mechanizmu acylowania w reakcji Friedela–Craftsa.

Znane są również reakcje nukleofilowego podstawienia wodoru w pierścieniu aromatycznym. W reakcjach tych mogą brać udział pirydyna i jej pochodne, a także związki zawiera-

jące w pierścieniu benzenowym silnie elektronobiorcze podstawniki. Przykładem reakcji nukleofilowego podstawienia w pierścieniu aromatycznym jest *reakcja aminowania metodą Cziczibabina*:



6.1.2. Reaktywność wiązania węgiel–wodór w związkach alifatycznych

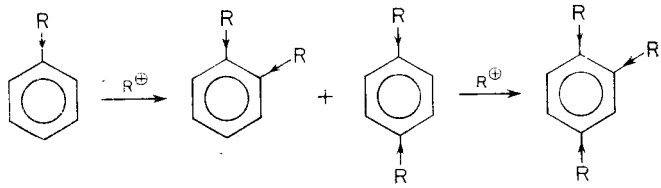
Reaktywność wiązania C—H w związkach alifatycznych omówiono pokrótce we wstępie do rozdziału 6. W podrozdziałach 6.9 i 6.10 omówiono bardziej szczegółowo charakterystyczne dla uaktywnionych wiązań C—H reakcje wymiany atomu wodoru na grupę nitrozową i bromowanie alkenów w pozycji allilowej. Zwrócono też uwagę (podrozdz. 6.11) na reakcje eliminacji atomu wodoru, przebiegające z utworzeniem podwójnego wiązania węgiel–węgiel (degradacja wodorotlenków amoniowych i N-tlenków amin).

Szereg wieloetapowych reakcji w syntezie organicznej inicjowanych jest przez eliminację atomu wodoru, położonego obok ugrupowania aktywującego, i utworzenie karboanionu. W dalszych etapach angażowane są wiązania C—chlorowiec, C=O i inne. Niektóre złożone reakcje tego typu omówiono w rozdziałach 7 i 10.

6.2. ALKILOWANIE METODĄ FRIEDELA–CRAFTSA

Reakcja Friedela–Craftsa jest typową reakcją podstawienia elektrofilowego w pierścieniu aromatycznym. Katalizatorami alkilowania są kwasy Lewisa, a wśród nich najszerzej stosowany bezwodny chlorek glinowy.

Elektronodawcze podstawniki alkilowe zwiększają gęstość elektronową w pierścieniu aromatycznym i ułatwiają dalsze podstawienie, można zatem spodziewać się powstawania związków polipodstawionych:



Polialkilowanie ograniczają czynniki steryczne. O ile możliwe jest otrzymywanie benzenu heksapodstawionego grupami metylowymi, etylowymi lub *n*-propylowymi, o tyle wprowadzenie grupy izopropylowej prowadzi tylko do tetrapodstawionej pochodnej, a przy podstawieniu grupą *tert*-butylową otrzymuje się jako produkt główny związek *para* dipodstawiony.

Metodą Friedela–Craftsa można alkilować węglowodory i chlorowcopochodne aromatyczne, fenole i ich etery, niektóre aminy i aldehydy aromatyczne, kwasy, estry oraz niektóre związki heterocykliczne. Jako odczynniki alkilujące stosuje się halogenki alkilowe,

alkohole, estry kwasów organicznych i nieorganicznych, a także alkeny. Najczęściej używane katalizatory uszeregowano poniżej według ich malejącej aktywności: $AlCl_3$ > > $FeCl_3$ > BF_3 > $ZnCl_2$.

Dla przebiegu reakcji Friedela–Craftsa istotne znaczenie ma odpowiedni dobór aktywności odczynnika alkilującego i katalizatora. Cząsteczek furanu i indolu, wrażliwych na działanie kwasów, nie można alkilować wobec bezwodnego chlorku glinowego. Dobre wyniki daje natomiast alkilowanie tych związków w obecności bezwodnego chlorku cynkowego i bezwodnego octanu cynkowego, który jest w tym przypadku akceptorem chlorowodoru [1, 2].

Podobnie, alkilowanie alkenami przeprowadza się stosując jako katalizator kwas siarkowy lub bezwodny chlorek żelazowy, ponieważ użycie bezwodnego chlorku glinowego powoduje polimeryzację alkenów.

Reakcję alkilowania reaktywnych węglowodorów aromatycznych trudno jest zatrzymać na etapie związku monopodstawionego. Dogodne jest w tym przypadku alkilowanie estrami **6.2.1**, ubocznie może jednak zachodzić acylowanie, w wyniku którego powstają ketony [3].

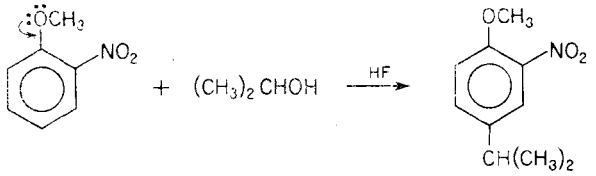
Zastosowanie alkoholi jako czynników alkilujących, w zależności od warunków reakcji, prowadzi do różnych produktów. Dobrą wydajność monopodstawionych benzenów uzyskuje się w wyniku alkilowania alkoholami w obecności BF_3 lub P_2O_5 [4]. Działając nadmiarem metanolu lub etanolu na benzen lub toluen w obecności bezwodnego chlorku glinowego w temperaturze wrzenia otrzymuje się symetryczne tripodstawione pochodne **6.2.1**. Halogenki alkilowe o niewielkich objętościowo grupach alkilowych wobec bezwodnego chlorku glinowego tworzą już w temperaturze pokojowej związki tripodstawione.

Alkilowanie fenoli, eterów fenoli i chlorowcopochodnych węglowodorów aromatycznych prowadzi głównie do produktów podstawionych w pozycji *para*.

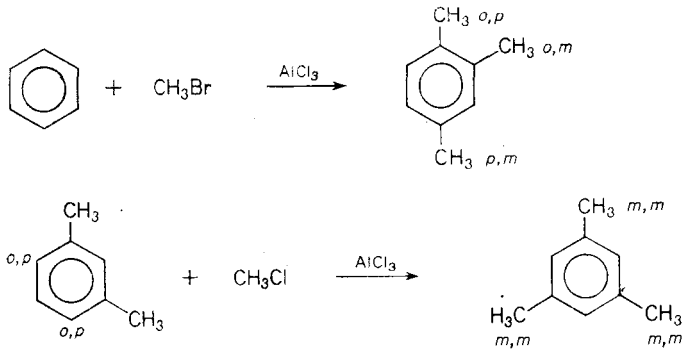
Reakcji C-alkilowania amin aromatycznych towarzyszy zazwyczaj łatwiej przebiegająca reakcja N-alkilowania.

Grupa aldehydowa kieruje podstawnik alkilowy w położenie *meta*, ponadto alkilowanie aldehydów aromatycznych zachodzi w ostrzejszych warunkach niż alkilowanie węglowodorów.

Obecność grupy nitrowej utrudnia alkilowanie. Nitrobenzen jest do tego stopnia nieaktywny, że może być stosowany w reakcji Friedela–Craftsa jako rozpuszczalnik pomocniczy. Jeżeli jednak dezaktywujący wpływ grupy nitrowej równoważony jest przez inne podstawniki, alkilowanie zachodzi bez trudu:



Zastosowanie dużej ilości bezwodnego chlorku glinowego, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze, może spowodować, że wbrew przewidywaniom grupa alkilowa zajmie pozycję *meta*. Bromek metylu i benzen w obecności bezwodnego chlorku glinowego tworzą w temp. −40°C 1,2,4-trimetylobenzen [5], natomiast działanie chlorku metylu na *m*-ksylen w obecności bezwodnego chlorku glinowego w temp. 100°C prowadzi do mezytylenu [6]:



W wyniku reakcji Friedela–Craftsa powstaje często mieszanina produktów. Skład mieszaniny analizuje się za pomocą chromatografii gazowej. Jeżeli poszczególne składniki różnią się masą cząsteczkową, stosuje się niepolarne wypełnienie kolumn chromatograficznych, np. skwalen. Do rozdzielania izomerów stosuje się wypełnienia polarne, np. polibursztynian glikolu etylenowego. Identyfikacja polega na porównaniu czasu retencji składników uzyskanej mieszaniny ze zmierzonym w tych samych warunkach czasem retencji substancji wzorcowych.

6.2.1. Alkilowanie wobec bezwodnego chlorku glinowego

Wygodnie jest tak dobrać skalę reakcji, ażeby ilość utworzonego produktu wynosiła około 0,5 mola cząsteczek. Na ogół produkty reakcji Friedela–Craftsa rozdziela się przez destylację frakcjonowaną, a zatem zmniejszenie skali może utrudniać oczyszczanie produktu.

Reakcję przeprowadza się w aparaturze starannie zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Niezbędną ilość bezwodnego chlorku glinowego umieszcza się w kolbie i dodaje tyle związku aromatycznego, ile potrzeba, aby przykryć katalizator. Pozostałą ilość związku aromatycznego i odczynnik alkilujący (ester, alkohol lub halogenek) umieszcza się we wkraplaczu. Kolbę chłodzi się wodą, wodą z lodem lub mieszaniną oziębiającą tak, aby temperatura reakcji utrzymywała się na pożądanym poziomie. Uruchamia się mieszadło i rozpoczyna wkraplanie. (Jeżeli reakcja przebiega niezbyt gwałtownie, a mieszanina szybko staje się jednorodna, to wystarczy od czasu do czasu wstrząsnąć kolbą.) Wkraplanie trwa od 0,5 do 2 h. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną lub pozostawia w temperaturze pokojowej przez kilka lub kilkanaście godzin.

Jeżeli alkilowany związek jest substancją stałą (fenole, naftalen), stosuje się nieco inny sposób postępowania. W kolbie umieszcza się roztwór związku aromatycznego i odczynnika alkilującego w pomocniczym rozpuszczalniku (nitrobenzen, eter dietylowy, eter naftowy) i, mieszając, dodaje porcjami bezwodny chlorek glinowy z taką szybkością, aby utrzymać pożądaną temperaturę reakcji.

Mieszaninę poreakcyjną wylewa się, energicznie mieszając, do dużej zlewki, zawierającej pokruszony lód i kwas solny. (**Uwaga!** Zachować ostrożność.) Na 1 mol cząsteczek alkilowanego związku używa się 1 kg lodu i 50 cm^3 stężonego kwasu solnego. Uzyskaną

mieszaninę przenosi się do rozdzielacza. Jeżeli rozdział warstw zachodzi trudno, można zastosować destylację z parą wodną. Warstwę organiczną przemywa się wodą, 10%-owym roztworem wodorotlenku sodowego i znowu wodą. Suszy się bezwodnym chlorkiem wapniowym i poddaje destylacji frakcjonowanej. Po dwukrotnej destylacji otrzymuje się na ogół produkt o zadowalającym stopniu czystości.

W przypadku alkilowania fenoli produkt reakcji wydziela się następująco: po wylaniu mieszaniny poreakcyjnej na lód z kwasem solnym przeprowadza się ekstrakcję eterem. Warstwę eterową wytrząsa się z roztworem wodorotlenku sodowego, przeprowadzając otrzymany alkilofenol w sól sodową. Wodny roztwór soli alkilofenolu ekstrahuje się eterem dla dokładnego usunięcia substancji obojętnych. Następnie warstwę wodną zakwasza się kwasem solnym i produkt ekstrahuje eterem. Po osuszeniu ekstraktu i oddestylowaniu eteru uzyskany alkilofenol oczyszcza się przez destylację frakcjonowaną lub przez krystalizację. Szczegółowe warunki alkilowania metodą Friedela–Craftsa podano w tab. 6.2.

6.2.2. Alkilowanie alkenami wobec bezwodnego chlorku żelazowego

W kolbie umieszcza się odpowiedni związek aromatyczny i świeżo przesublimowany chlorek żelazowy (proporcje reagentów podano w tab. 6.2). Mieszając, przepuszcza się strumień lotnego alkenu z taką szybkością, aby temperatura nie przekroczyła 70°C. Po zakończeniu reakcji odsącza się katalizator, a surowy produkt przemywa wodą, suszy i poddaje destylacji frakcjonowanej.

6.2.3. Alkilowanie alkenami wobec stężonego kwasu siarkowego

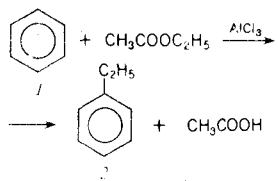
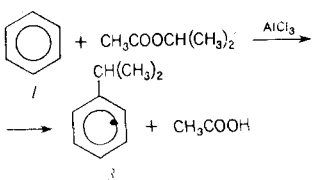
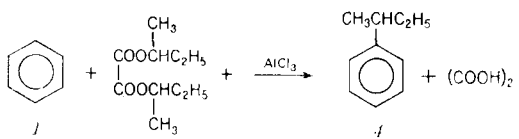
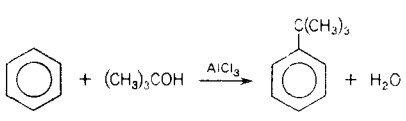
W kolbie, chłodzonej zewnętrznie lodem, umieszcza się mieszaninę odpowiedniego związku aromatycznego i stężonego kwasu siarkowego (proporcje reagentów podano w tab. 6.2), po czym przez 2 h wkrapla się ciekły alken. Po wkropleniu zawartość kolby miesza się jeszcze przez chwilę w temperaturze pokojowej i przenosi do rozdzielacza. Warstwę organiczną przemywa się stężonym kwasem siarkowym, wodą, rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i ponownie wodą. Produkt suszy się i dwukrotnie destyluje przez deflegmator.

6.2.4. Alkilowanie indolu wobec bezwodnego chlorku cynkowego i bezwodnego octanu cynkowego

W kolbie umieszcza się roztwór indolu w bezwodnym eterze dietylowym, bezwodny chlorek cynkowy i niewielką ilość bezwodnego octanu cynkowego (1/20 ilości, która będzie użyta w reakcji). Mieszając, wkrapla się powoli chlorek alkilowy i dodaje równocześnie porcjami resztę bezwodnego octanu cynkowego, tak aby stale był on w nadmiarze. Po zakończeniu wkraplania zawartość kolby miesza się jeszcze przez 10 min, po czym przenosi do rozdzielacza i przemywa rozcieńczonym wodnym roztworem amoniaku. Po wy-

Alkilowanie metodą Friedela–Craftsa

Tabela 6.2

Równanie reakcji	Ilość moli cząsteczek			Warunki reakcji	Produkt		
	związku aromatycznego	odczynnika alkilującego	katalizatora		t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
	5	0,5	0,6	1 h w temperaturze wrzenia	134–137	—	55
	5	0,5	0,6	1 h w temperaturze wrzenia	145–148	—	65
	5	0,25	0,6	1 h w temperaturze wrzenia	170–172	—	50
	3	0,5	0,6	2 h w temp. 0°C + +12 h w temperaturze pokojowej	168–170	—	80

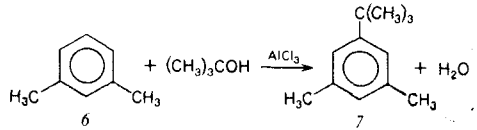
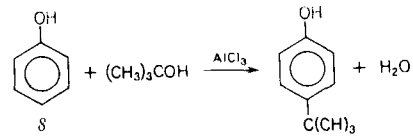
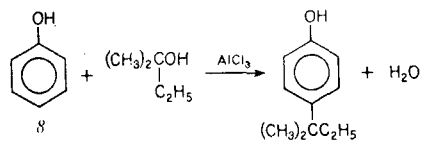
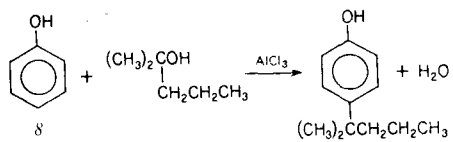
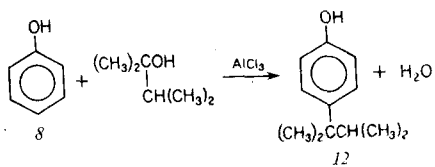
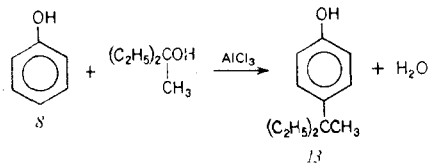
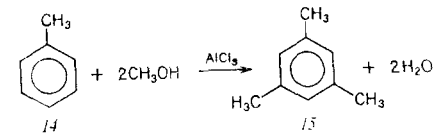
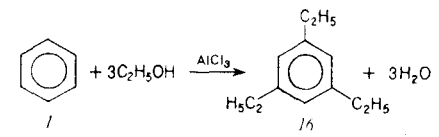
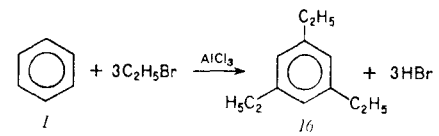
 6 7	2	0,35	1,05	5 h w temp. 0°C	205–207	—	85
 8 9	0,5	0,5	0,25		—	99–100	40
 8 10	0,5	0,5	0,25		—	94–95	40
 8 11	0,5	0,5	0,25	15 h w temperaturze pokojowej; jako rozpuszczalnik pomocniczy stosuje się eter naftowy (250 cm^3)	—	37–38	40
 8 12	0,5	0,5	0,25		—	105–106	40

Tabela 6.2 c.d.

Równanie reakcji	Ilość moli cząsteczek			Warunki reakcji	Produkt		
	związku aromatycznego	odczynnika alkilującego	katalizatora		t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *8* *13*	0,5	0,5	0,25	15 h w temperaturze pokojowej; jako rozpuszczalnik pomocniczy stosuje się eter naftowy (250 cm^3)	—	59–60	40
 *14* *15*	0,5	1	2	0,5 h w temp. 15°C + 3 h w temperaturze wrzenia; produkt oczyszcza się przez pochodną sulfonową	164–165	—	50
 *1* *16*	0,55	1,2	2				55
 *1* *16*	0,5	1,65	1,1	1 h w temp. 0°C + +24 h w temperaturze pokojowej	215–216	—	80

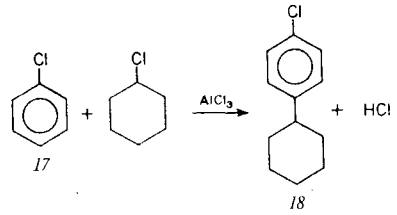
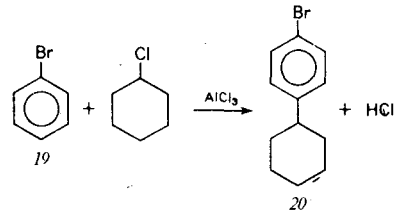
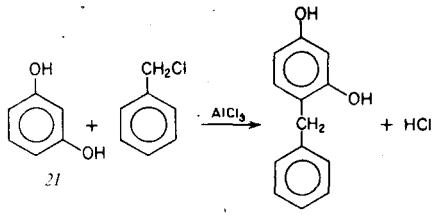
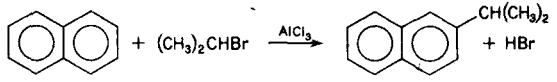
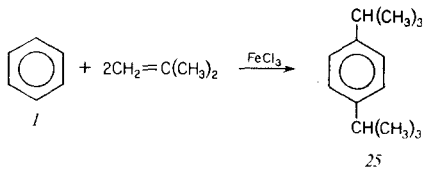
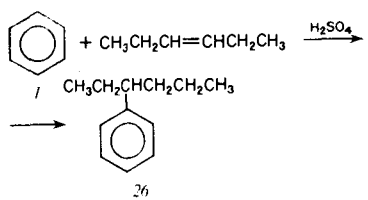
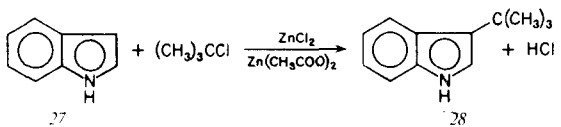
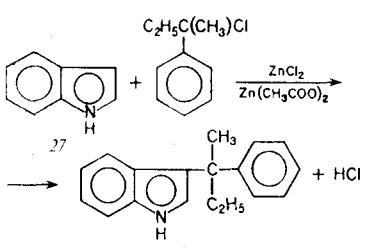
 *17* *18*	1,4	0,5	0,11	w temperaturze pokojowej	134/13	—	38
 *19* *20*	1,4	0,5	0,11	w temperaturze pokojowej	160/30,6	—	60
 *21* *22*	0,5	0,25	0,25	2 h w temp. 50–70°C w nitrobenzenie jako rozpuszczalniku (200 cm^3)	—	76–77	45
 *23* *24*	0,75	0,5	0,075	6 h na łaźni wodnej	131/16	—	50

Tabela 6.2 c.d.

Równanie reakcji	Ilość moli cząsteczek			Warunki reakcji	Produkt		
	związku aromatycznego	odczynnika alkalicznego	katalizatora		t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1* *25*	1	2	0,15	w temperaturze pokojowej	—	75	60
 *1* *26*	4	0,2	0,6	2 h w łaźni z lodem	95/24	—	45
 *27* *28*	0,1	0,12	0,06 mola cząsteczek octanu cynkowego + +0,5 g $ZnCl_2$	—	—	107	25
 *27* *29*	0,1	0,12	0,06 mola cząsteczek octanu cynkowego + +0,5 g $ZnCl_2$	—	—	106	25

suszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym eter oddestylowuje się. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, rzędu kilkuset Pa. Pierwsza frakcja składa się ze związków nieprzereagowanych, następna zawiera produkty alkilowania i niewielką ilość indolu. Frakcję tę rozdziela się chromatograficznie, stosując kolumnę wypełnioną tlenkiem glinowym i niepolarne rozpuszczalniki (tab. 6.2).

6.3. ACYLOWANIE METODĄ FRIEDELA–CRAFTSA

Acylowanie węglowodorów aromatycznych metodą Friedela–Craftsa jest podstawową metodą otrzymywania ketonów aromatycznych i alifatyczno-aromatycznych. Reakcja przebiega w podobnych warunkach i wobec takich samych katalizatorów jak reakcja alkilowania (podrozdz. 6.2), istnieją jednak między nimi dwie zasadnicze różnice:

1. W reakcji alkilowania otrzymuje się związki polipodstawione, albo mieszaniny pochodnych mono- i polialkilowanych. Natomiast w reakcji acylowania powstają z reguły związki monopodstawione, ponieważ wprowadzenie grupy karbonylowej do pierścienia aromatycznego zmniejsza jego podatność na reakcje elektrofilowego podstawienia.

2. W reakcji acylowania niezbędne jest stosowanie katalizatora i odczynnika acylującego w stosunku molowym 1:1 lub nawet z przewagą katalizatora, podczas gdy do przeprowadzenia reakcji alkilowania wystarczają na ogół niewielkie ilości katalizatora.

Duża ilość katalizatora potrzebna jest do wytworzenia kompleksu z odczynnikiem acylującym. Kompleks ten stanowi właściwy czynnik elektrofilowy [7, 8]:

$$RCOX + AlCl_3 \rightarrow RCOX \cdot AlCl_3$$

$$RCOX \cdot AlCl_3 \rightarrow \overset{\oplus}{R}CO + (XAlCl_3)^{\ominus}$$

Dokładne badania mechanizmu reakcji acylowania prowadzili McDuffie i Dougherty [9].

Reakcji acylowania ulega większość związków aromatycznych, nie zawierających elektronobiorczych podstawników. Jako katalizatory stosuje się halogenki metali, które mogą tworzyć kompleksy z odczynnikiem acylującym. Komponentami acylowymi są chlorki i bezwodniki kwasowe, rzadziej estry i kwasy. Chlorki α, β-nienasyconych kwasów nie są używane, ponieważ polimeryzują w warunkach reakcji. W przypadku stosowania estrów dochodzi do konkurencyjnych reakcji alkilowania i acylowania. Benzen i toluen reagują wobec bezwodnego chlorku glinowego z octanem metylu lub etylu, dając w niskiej temperaturze produkty alkilowania, a w podwyższonej odpowiednie ketony.

Jako rozpuszczalniki w reakcji acylowania Friedela–Craftsa stosuje się disiarczek węgla, tetrachlorek węgla, chloroetan, eter naftowy, nitrobenzen i nitroalkany. Rozpuszczalnikiem może być również nadmiar acylowanego związku aromatycznego **6.3.3.** Stosuje się także nitrobenzen, który rozpuszcza chlorek glinowy i jego kompleksy, pozwalając na prowadzenie reakcji w warunkach homogenicznych **6.3.1.**

Kierunek i szybkość acylowania w dużym stopniu zależą od rozpuszczalnika, temperatury i ilości katalizatora. Naftalen, acetylowany w tetrachlorku węgla lub disiarczku węgla, tworzy mieszaninę izomerów z przewagą 1-acetylonaftalenu, podczas gdy w nitrobenzenie praktycznie powstaje tylko izomer podstawiony w pozycji 2. Istotną rolę odgrywa w tym przypadku solwatowanie pośrednich produktów reakcji i czynniki steryczne.

Tabela 6.3

Acylowanie metodą Friedela–Craftsa

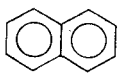
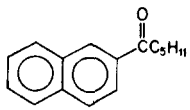
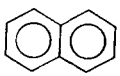
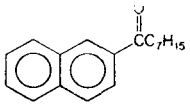
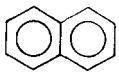
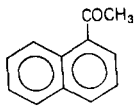
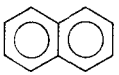
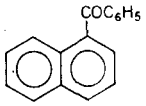
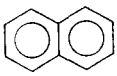
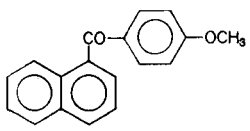
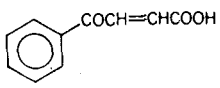
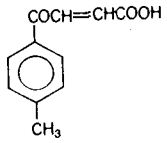
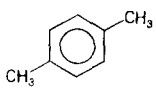
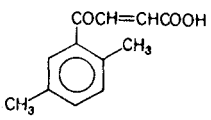
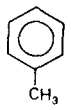
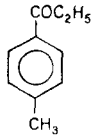
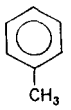
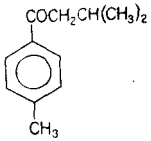
SUBSTRATY		PRODUKT			
węglowodór aromatyczny	czynnik acylujący, rozpuszczalnik, temperatura reakcji	wzór	t.t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	n-$C_5H_{11}COCl$, $AlCl_3$; $C_6H_5NO_2$; $-5°C$	 *2*	68,5	—	45
 *1*	n-$C_7H_{15}COCl$, $AlCl_3$; $C_6H_5NO_2$; $-5°C$	 *3*	58	—	50
 *1*	CH_3COCl, $AlCl_3$; $C_2H_4Cl_2$; 35°C	 *4*	9	163/20	85
 *1*	C_6H_5COCl, $AlCl_3$; $C_2H_4Cl_2$; 35°C	 *5*	73–74,5	225/20	75
 *1*	p-$CH_3OC_6H_4COCl$, $AlCl_3$; $C_2H_4Cl_2$; 35°C	 *6*	101	274–275/20	75
7	bezwodnik maleinowy, $AlCl_3$; $C_2H_4Cl_2$; 35°C	 *8*	96–97	—	80
9	bezwodnik maleinowy, $AlCl_3$; $C_2H_4Cl_2$; 35°C	 *10*	137–138	—	65
 *11*	bezwodnik maleinowy, $AlCl_3$; $C_2H_4Cl_2$; 35°C	 *12*	89	—	85

Tabela 6.3 c.d.

SUBSTRATY		PRODUKT			
węglowodór aromatyczny	czynnik acylujący, rozpuszczalnik, temperatura reakcji	wzór	[t.t. C°]	t. wrz. [C°/hPa]	wyd. [%]
 *9*	C_2H_5COCl, $AlCl_3$; 85°C	 *13*	—	106/10,5	85
 *9*	$(CH_3)_2CHCH_2COCl$, $ZnCl_2$; 115°C	 *14*	—	136–138/ /26,6	55

6.3.1. Acylowanie chlorkiem kwasowym w nitrobenzenie

Do roztworu 0,1 mola cząsteczek węglowodoru aromatycznego oraz 0,1 mola cząsteczek chlorku kwasowego w 70 cm^3 nitrobenzenu, mieszając, dodaje się małymi porcjami 0,1 mola cząsteczek bezwodnego chlorku glinowego, utrzymując temp. $-5°C$. Mieszanie kontynuuje się przez 90 min, a następnie pośrednie produkty reakcji rozkłada wodą z lodem. Oddzieloną warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy, nitrobenzen oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy keton oczyszcza przez krystalizację (tab. 6.3).

6.3.2. Acylowanie chlorkiem lub bezwodnikiem kwasowym w dichlorometanie lub dichloroetanie

Do roztworu 0,1 mola cząsteczek chlorku lub bezwodnika kwasowego w 20–50 cm^3 dichlorometanu lub dichloroetanu dodaje się bezwodny chlorek glinowy w ilości 0,11 mola cząsteczek, jeśli stosuje się chlorki kwasowe, lub 0,25 mola cząsteczek w przypadku bezwodników kwasowych. Sporządzona w ten sposób mieszanina acylująca powinna być homogeniczna, pozostające ewentualnie niewielkie ilości osadu należy odsączyć.

Roztwór umieszcza się w kolbie i, mieszając, wkrapla do niego roztwór 0,1 mola cząsteczek związku aromatycznego w 30 cm^3 dichlorometanu lub dichloroetanu. Należy tak uregulować szybkość wkraplania, aby temperatura nie przekroczyła 35°C. Po zakończeniu wkraplania zawartość kolby miesza się jeszcze przez 30 min w temperaturze pokojowej. Surowy produkt reakcji wylewa się ostrożnie do zlewki, zawierającej pokruszony lód i kwas solny. Po rozdzieleniu warstw, warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Produkt acylowania oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizację (tab. 6.3).

6.3.3. Acylowanie bezwodnikiem kwasowym w nadmiarze węglowodoru

Do mieszaniny 120 cm^3 benzenu lub toluenu (nadmiar służy jako rozpuszczalnik) i 0,6 mola cząsteczek bezwodnego chlorku glinowego wkrapla się przez 15 min 0,25 mola cząsteczek bezwodnika kwasowego. W trakcie wkraplania temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrasta do około 85°C. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej przez 30 min, chłodzi do temperatury pokojowej i rozkłada ostrożnie wodą z lodem. Warstwę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje eterem. Połączone warstwy organiczne przemywa się wodą, rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i ponownie wodą, a następnie suszy bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym. Eter i nieprzereagowany węglowodór oddestylowuje się, a surowy keton poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 6.3).

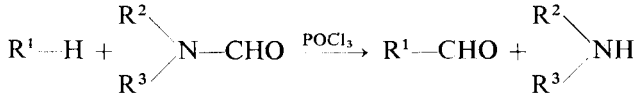
6.3.4. Acylowanie chlorkiem kwasowym wobec bezwodnego chlorku cynkowego

0,2 mola węglowodoru aromatycznego, 0,1 mola cząsteczek chlorku kwasowego i 0,1 mola cząsteczek bezwodnego chlorku cynkowego ogrzewa się przez 8 h pod chłodnicą zwrotną w temperaturze około 115°C. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną zadaje się wodą, warstwę organiczną oddziela, przemywa wodą, suszy i frakcjonuje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 6.3).

6.4. OTRZYMYWANIE ALDEHYDÓW AROMATYCZNYCH

Historycznie najstarsze metody otrzymywania aldehydów aromatycznych (Gattermanna–Kocha [10] i Gattermanna [11]) są nadal szeroko wykorzystywane w przemyśle, ale ze względu na toksyczność substratów rzadko stosowane w laboratoriach. Metoda Gattermanna–Kocha polega na działaniu tlenku węgla i chlorowodoru na związki aromatyczne w obecności katalizatora (najczęściej bezwodnego chlorku glinowego) i aktywatora (najczęściej chlorku miedziawego). W metodzie Gattermanna działa się na związki aromatyczne mieszaniną cyjanowodoru i chlorowodoru, stosując jako katalizatory kwasy Lewisa, a następnie produkty pośrednie zawierające azot poddaje się hydrolizie.

Z laboratoryjnych metod wprowadzania grupy aldehydowej do cząsteczek związków organicznych najszerzej stosowana jest *metoda formamidowa*, znana również jako *reakcja Vilsmeiera* [12]. Metoda ta polega na działaniu podstawionych amidów kwasu mrówkowego (dimetyloformamidu, N-metyloformanilidu) na związki aromatyczne lub alkeny wobec tlenochlorku fosforu:



Substraty reakcji są łatwo dostępne i mało toksyczne, reakcje przebiegają w łagodnych warunkach i w wielu przypadkach z wysoką wydajnością. Benzen i jego proste homologi,

a także chlorowcopochodne aromatyczne nie wchodzą w reakcje i mogą być stosowane jako pomocnicze rozpuszczalniki. Metodą formamidową można wprowadzać grupy aldehydowe do cząsteczek wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, eterów alkilowo-arylowych i związków heterocyklicznych. Metoda formamidowa pozwala także na łatwe otrzymywanie α,β-nienasyconych aldehydów [13]:

$$R^1_2C{=}CH_2 + R^2_2N{-}CHO \xrightarrow{POCl_3} R^1_2C{=}CH{-}CHO + R^2_2NH$$

Szczegółowe przepisy otrzymywania aldehydów w reakcji Vilsmeiera podano w **6.4.1–6.4.5.**

Dogodną metodę wprowadzania grupy aldehydowej do cząsteczek trzeciorzędowych amin aromatycznych i fenoli stanowi *reakcja Duffa* [14, 15]. Polega ona na ogrzewaniu związków aromatycznych z heksametylenotetraminą w obecności słabych kwasów. Sumarycznie reakcję Duffa przedstawiają równania:

$$3XC_6H_5 + C_6H_{12}N_4 \rightarrow NH_3 + 3XC_6H_4CH_2N{=}CH_2$$

$$XC_6H_4CH_2N{=}CH_2 \rightarrow XC_6H_4CH{=}NCH_3$$

$$XC_6H_4CH{=}NCH_3 + H_2O \rightarrow XC_6H_4CHO + CH_3NH_2$$

gdzie X jest grupą hydroksylową lub dialkiloaminową.

Grupa aldehydowa zajmuje położenie *orto* w stosunku do grupy hydroksylowej, a położenie *para* w stosunku do grupy dialkiloaminowej. Jeżeli w cząsteczce fenolu lub aminy położenia te są zajęte, reakcja nie zachodzi.

Szczegóły eksperymentalne dotyczące wykonania reakcji Duffa podano w **6.4.6** i **6.4.7.**

6.4.1. Formylowanie indolu w reakcji Vilsmeiera

Reakcja powinna przebiegać w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Do 16 g (0,22 mola) dimetyloformamidu, mieszając i utrzymując temp. 10–20°C, wkrapla się 5 cm^3 (0,055 mola) tlenochlorku fosforu. Następnie dodaje się roztwór 0,05 mola cząsteczek indolu w 4 g (0,055 mola) dimetyloformamidu; temperatura wzrasta w tym czasie do 30–35°C. Po 45 minutach mieszaninę wylewa się do wody z lodem i ostrożnie alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego. Po zalkalizowaniu mieszaninę ogrzewa się do wrzenia (1 min) i chłodzi. Odsączony produkt reakcji przemywa się wodą i suszy. 3-Formyloindol (t.t. 197–199°C) otrzymuje się z wydajnością 90%.

6.4.2. Formylowanie N-metylokarbazolu w reakcji Vilsmeiera

0,1 mola cząsteczek N-metylokarbazolu, 0,14 mola cząsteczek N-metyloformanilidu, 0,12 mola cząsteczek tlenochlorku fosforu i 15 cm^3 *o*-dichlorobenzenu ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej przez 6 h. Po ochłodzeniu dodaje się 30%-owy roztwór octanu sodowego do reakcji obojętnej i oddestylowuje z parą wodną *o*-dichlorobenzen i utworzoną N-metyloanilinę. Pozostałość zakwasza się kwasem octowym, ogrzewa, sączy, rozcieńcza wodą i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt przemywa się rozcieńczonym kwasem solnym, wodą

i roztworem węglanu sodowego, a następnie suszy bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym. Benzen oddestylowuje się, a surowy produkt oczyszcza przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. N-Metylo-3-formylokarbazol (t. wrz. 262–264°C/17, 3hPa, t.t. 74°C) otrzymuje się z wydajnością 60%.

6.4.3. Formylowanie tiofenu w reakcji Vilsmeiera

W kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 0,15 mola cząsteczek tiofenu i 0,2 mola cząsteczek dimetyloformamidu. Dodaje się 0,2 mola cząsteczek tlenochlorku fosforu i mieszaninę podgrzewa ostrożnie dla zapoczątkowania reakcji. Po rozpoczęciu reakcji kolbę należy chłodzić lodem tak długo, aż ustanie burzliwe wydzielanie się chlorowodoru. W celu zakończenia reakcji zawartość kolby ogrzewa się przez 1 h na wrzącej łaźni wodnej, wstrząsając od czasu do czasu. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną wylewa się do zlewki z lodem i nasyca octanem sodowym. Aldehyd ekstrahuje się eterem, ekstrakt przemywa rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego i suszy. Eter oddestylowuje się, a produkt reakcji oczyszcza przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. 2-Formylotiofen (t. wrz. 44–45°C/1,30 hPa) otrzymuje się z wydajnością 70%.

6.4.4. Formylowanie 1,3-dimetoksybenzenu w reakcji Vilsmeiera

Reakcja powinna przebiegać w kolbie starannie zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Mieszaninę 0,1 mola cząsteczek N-metyloformanilidu i 0,1 mola cząsteczek tlenochlorku fosforu pozostawia się w temperaturze pokojowej na 45 min. Następnie, mieszając, dodaje się powoli 0,1 mola cząsteczek 1,3-dimetoksybenzenu, utrzymując temp. 25°C. W celu zakończenia reakcji zawartość kolby miesza się jeszcze przez 3 h w temp. 35°C i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną wylewa się do zimnej wody i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt przemywa się rozcieńczonym roztworem węglanu sodowego i suszy. Utworzony aldehyd oczyszcza się przez destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem. Aldehyd 2,4-dimetoksybenzoesowy (t. wrz. 110°C/13 Pa, t.t. 68–70°C) otrzymuje się z wydajnością 80%.

6.4.5. Formylowanie styrenu w reakcji Vilsmeiera

W kolbie, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, sporządza się mieszaninę 0,1 mola cząsteczek tlenochlorku fosforu i 0,4 mola cząsteczek dimetyloformamidu. Dodaje się 0,1 mola cząsteczek styrenu, utrzymując temp. 55–60°C. Po ustaniu egzotermicznej reakcji kolbę ogrzewa się przez 1 h do temp. 75–80°C. Zawartość kolby chłodzi się w łaźni z lodem, dodaje roztwór 0,55 mola cząsteczek octanu sodowego w 140 cm^3 wody i ogrzewa przez 15 min do temp. 70–75°C. Po ochłodzeniu produkt ekstrahuje się eterem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy i destyluje. Aldehyd cynamonowy (t. wrz. 34–37°C/2,60 hPa, $n_D^{25} = 1{,}6165$) otrzymuje się z wydajnością 40%.

Tabela 6.4

Formylowanie fenoli i amin aromatycznych metodą Duffa

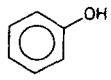
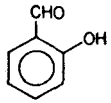
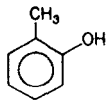
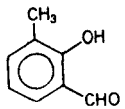
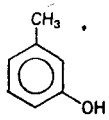
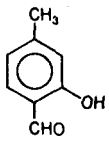
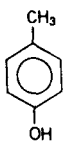
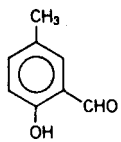
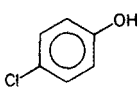
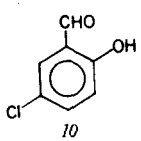
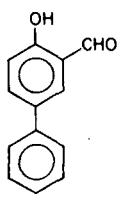
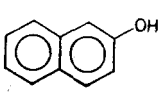
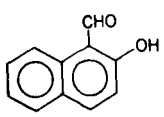
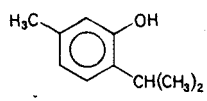
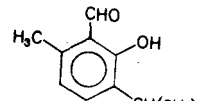
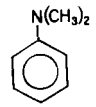
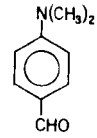
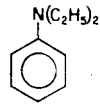
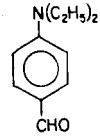
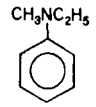
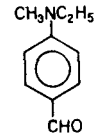
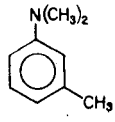
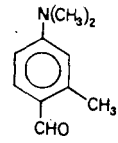
SUBSTRAT	PRODUKT			
	wzór	t.t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 1	 2	—	197	15
 3	 4	—	208	15
 5	 6	60	—	15
 7	 8	56	—	25
 9	 10	99	—	15
11	 12	102	—	25
 13	 14	82	—	25

Tabela 6.4 c.d.

SUBSTRAT	PRODUKT			
	wzór	t.t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *15*	 *16*	—	130/20	15
 *17*	 *18*	73	180/26,6	25
 *19*	 *20*	41	—	29
 *21*	 *22*	44	180–185/26,6	20
 *23*	 *24*	67	—	10

Metoda ma znaczenie ogólne, w analogiczny sposób można otrzymać formylowe pochodne styrenu, podstawionego grupami alkilowymi i alkoksylowymi [13].

6.4.6. Formylowanie fenoli w reakcji Duffa

150 g gliceryny i 35 g kwasu borowego ogrzewa się do temp. 170°C przez 30 min, aby usunąć resztki wody. Następnie dodaje się 25 g heksametylenotetraminy i 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego fenolu. Roztwór miesza się przez 15 min w temp. 150–160°C. Produkt chłodzi się do temp. 110°C i dodaje 30 cm^3 stężonego kwasu siarkowego w 100 cm^3 wody.

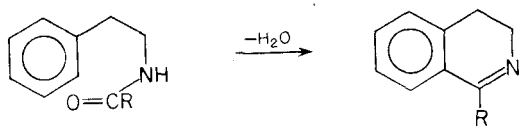
Mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji z parą wodną. Aldehydy ciekłe oddziela się, suszy i destyluje. Natomiast aldehydy stałe, po odsączeniu i wysuszeniu, wykazują zadowalającą czystość i nie wymagają krystalizacji. Stałe fizyczne produktów i wydajności reakcji podano w tab. 6.4.

6.4.7. Formylowanie amin w reakcji Duffa

0,25 mola cząsteczek trzeciorzędowej aminy aromatycznej, 40 g heksametylenotetraminy i 20 cm^3 95%-owego alkoholu etylowego ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej. Sporządza się mieszaninę składającą się z 45 cm^3 lodowatego kwasu octowego i 45 cm^3 90%-owego kwasu mrówkowego. 30 cm^3 tej mieszaniny wlewa się do kolby reakcyjnej od razu, a resztę porcjami po 10 cm^3, w odstępach półgodzinnych. Po 5 h ogrzewania na wrzącej łaźni wodnej gorący, surowy produkt reakcji wylewa się, mieszając, do zlewki zawierającej 600 cm^3 roztworu kwasu solnego o stężeniu 0,5 mol/dm^3 i pozostawia na kilkanaście godzin. Oddzielony aldehyd oczyszcza się przez krystalizację z 30%-owego alkoholu etylowego lub przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Stałe fizyczne produktów i wydajności reakcji podano w tab. 6.4.

6.5. SYNTEZY UKŁADU IZOCHINOLINOWEGO (METODA BISCHLERA–NAPIERALSKIEGO)

Reakcja Bischlera–Napieralskiego [16], obok *reakcji Picteta–Spenglera* [17] i *reakcji Pomerantza–Fritscha* [18], stanowi jedną z głównych metod syntezy układu izochinolinowego. Substratami w reakcji Bischlera–Napieralskiego są N-acylopochodne β-fenetyloamin. Reakcja polega na wewnątrzcząsteczkowym, elektrofilowym ataku atomu węgla na pierścień aromatyczny i eliminacji cząsteczki wody; produktami są pochodne 3,4-dihydroizochinoliny:



Obok głównego procesu może przebiegać eliminacja alkoholu, odwodornienie, dekarboksylacja, albo dysproporcjonowanie na izochinolinę i tetrahydroizochinolinę. Cyklizację ułatwia obecność podstawników elektronodawczych w pierścieniu benzenowym, zwłaszcza w położeniu *meta*. Obiektem ataku elektrofilowego jest wówczas położenie 6 w pierścieniu benzenowym:

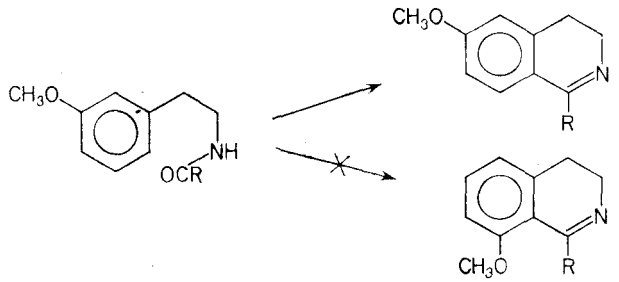
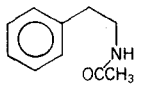
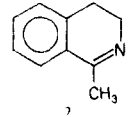
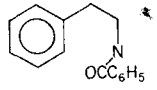
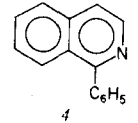
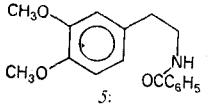
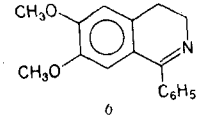
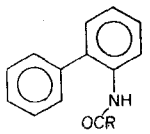
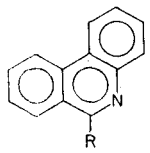
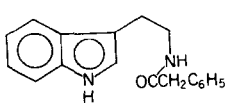
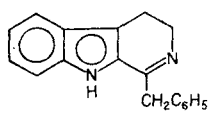


Tabela 6.5

Synteza układu izochinolinowego w reakcji Bischlera–Napleralskiego†

Substrat	Warunki reakcji			Produkt				
	katalizator	rozpuszczalnik (cm^3) i temperatura [°C]	czas reakcji [min]	wzór	t. t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	pochodne krystaliczne t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	P_2O_5 (75 g)	tetralina (25) 205	30	 *2*	—	138–142 /13,3	pikrynian: 188–189 metylojodek: 198–200	83
 *3*	P_2O_5 (37,5 g) + + $POCl_3$ (45 cm^3)	ksylen (200) 142	180	 *4*	—	—	chlorowodorek: 233–236	91
 *5*	$POCl_3$ (15 cm^3)	toluen (50) 113	120	 *6*	120–121	—	—	85

 *7 - 10* *7* R=CH_3 *9* R=CH_2Cl *8* R=C_2H_5 *10* R=C_6H_5	$POCl_3$ (7,5 cm^3)	nadmiar $POCl_3$ 107	—	 *11 - 14* *11* R=CH_3 *13* R=$ClCH_2$ *12* R=C_2H_5 *14* R=C_6H_5	*11* 84 *12* 56 *13* 134 *14* 105	— 200/19 — —	—	70 80 80 75
 *15*	$POCl_3$ (17 cm^3)	benzen (330) 80	60	 *16*	—	—	pikrynian: 225	90

† *Reakcję dogodnie jest przeprowadzać w* skali kilkugramowej. Podane w tabeli ilości katalizatorów i rozpuszczalnika odnoszą się do 0,03 mola cząsteczek substratu. Przebieg reakcji można kontrolować za pomocą widm w podczerwieni. Zanik pasma karbonylowego w rejonie 1700 cm^{-1} świadczy o całkowitej cyklizacji amidu.

Cyklizacja N-acylo-β-indoliloetyloamin zachodzi na ogół łatwiej niż cyklizacja N-acylo-β-fenetyloamin.

Obecność podstawników elektronobiorczych, a zwłaszcza grupy nitrowej, zarówno w pierścieniu aromatycznym α-fenetyloaminy, jak i w reszcie acylowej, utrudnia cyklizację lub uniemożliwia ją zupełnie.

W reakcji Bischlera–Napieralskiego stosuje się pięciotlenek fosforu, tlenochlorek fosforu, kwas polifosforowy lub bezwodny chlorek cynkowy. Używa się 2–5 moli cząsteczek odczynnika na 1 mol cząsteczek N-acylo-β-fenetyloaminy. Czas trwania reakcji wynosi 0,5–3 h. Reakcję prowadzi się zwykle w środowisku odwodnionych węglowodorów, dobierając rozpuszczalnik zależnie od wymaganej temperatury reakcji, od benzenu (t. wrz. 80°C), poprzez toluen (t. wrz. 113°C), ksylen (t. wrz. 142°C), do tetraliny (t. wrz. 205°C). Jako rozpuszczalnik może służyć również nadmiar tlenochlorku fosforu (t. wrz. 107°C).

6.5.1. Synteza układu izochinolinowego w roztworze tetraliny wobec pięciotlenku fosforu

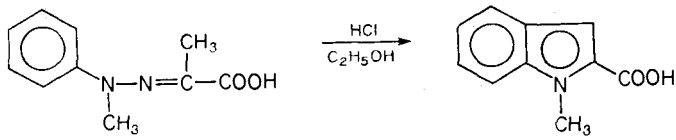
W kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieszcza się 0,03 mola cząsteczek acylowej pochodnej β-fenetyloaminy, 250 cm^3 odwodnionej tetraliny i 37,5 g pięciotlenku fosforu. Zawartość kolby utrzymuje się w temperaturze wrzenia przez 0,5–3 h. W połowie okresu ogrzewania dodaje się drugą porcję pięciotlenku fosforu (37,5 g). Po zakończeniu reakcji mieszaninę chłodzi się i tetralinę dekantuje. Do pozostałości dodaje się 250 cm^3 wody i resztki tetraliny usuwa przez destylację z parą wodną. Pozostałość w kolbie alkalizuje się stężonym roztworem wodorotlenku sodowego i ponownie destyluje z parą wodną. Destylat ekstrahuje się trzykrotnie eterem. Połączone ekstrakty suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym, oddestylowuje eter, a surowy produkt oczyszcza przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 6.5).

6.5.2. Synteza układu izochinolinowego wobec tlenochlorku fosforu

Odpowiedni amid, tlenochlorek fosforu i ewentualnie dodatkowy odczynnik cyklizujący (np. pięciotlenek fosforu) oraz odwodniony węglowodór (benzen, toluen lub ksylen) ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 0,5–3 h. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik i nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Roztwór alkalizuje się rozcieńczonym wodorotlenkiem amonowym i ekstrahuje trzykrotnie eterem. Surowy produkt destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, albo krystalizuje, najczęściej z benzenu lub eteru naftowego (tab. 6.5).

6.6. REAKCJA FISCHERA

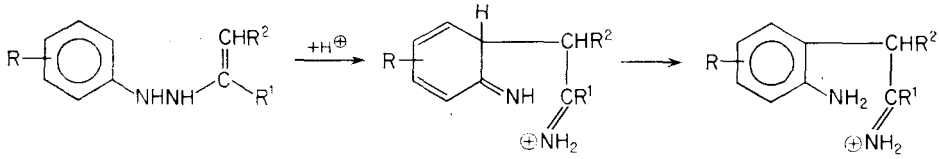
Reakcja Fischera stanowi najbardziej wszechstronną metodę otrzymywania pochodnych indolu. Metoda ta polega na cyklizacji arylohydrazonów, następującej podczas ogrzewania z katalizatorami kwasowymi, np.:



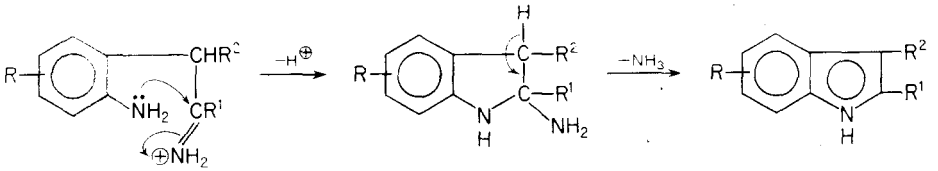
Według ogólnie przyjętego mechanizmu reakcji Fischera [19], cyklizacja obejmuje trzy zasadnicze stadia:

1. Ustalenie równowagi tautomerycznej:

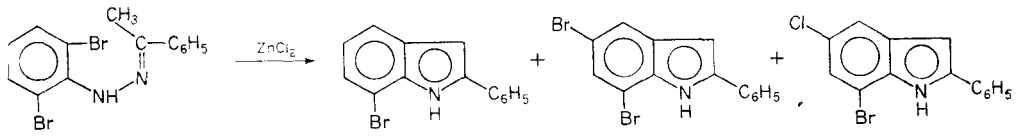
2. Utworzenie nowego wiązania węgiel–węgiel:



3. Zamknięcie pierścienia pirolowego i eliminację amoniaku:



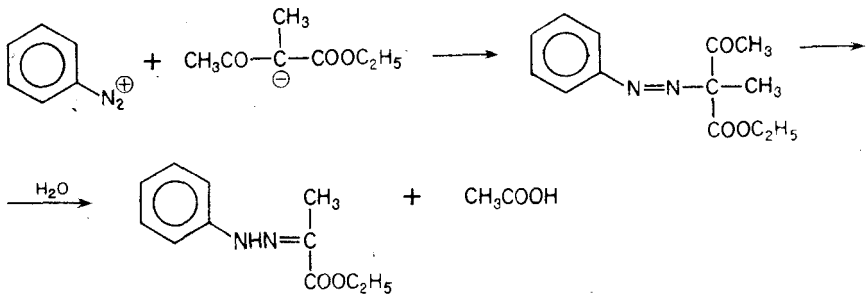
Zgodnie z podanym mechanizmem stadium tworzenia nowego wiązania węgiel–węgiel należy rozpatrywać jako reakcję wewnątrzcząsteczkowego podstawienia elektrofilowego, na co wskazuje rola podobnych katalizatorów (BF_3, $ZnCl_2$), a także jednakowy wpływ podstawników. Jednakże nie ma pełnej analogii między tymi dwoma mechanizmami. Znane są przypadki cyklizacji arylohydrazonów bez udziału katalizatora [20–22]. Wiadomo ponadto, że czynniki elektrofilowe w reakcjach podstawienia w pierścieniu aromatycznym nie atakują nigdy położeń zajętych już przez inne grupy. Natomiast w reakcji Fischera zdarza się, że zamknięcie pierścienia następuje w miejscu zajętym przez podstawnik ; podstawnik taki ulega potem odszczepieniu, wymianie, lub migruje w inne położenie [23]:



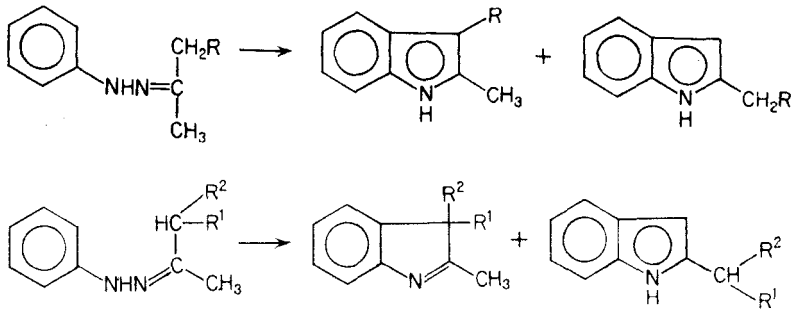
Dotychczas nie udowodniono, który etap decyduje o szybkości reakcji Fischera [24, 25] i mechanizm ten jest nadal przedmiotem dyskusji [26–28].

Arylohydrazony do syntezy Fischera wytwarza się często bezpośrednio w naczyniu reakcyjnym, omijając proces ich wyodrębniania. Sposób ten stosuje się zwłaszcza wtedy,

kiedy odpowiednia arylohydrazyna lub arylohydrazon są nietrwałe. Jedną z dogodnych metod otrzymywania arylohydrazonów stanowi *reakcja Jappa–Klingemanna* [29], w której kation związku diazoniowego atakuje anion karbonionowy aktywnego związku metylenowego, a utworzony związek azowy tworzy po hydrolizie żądany produkt:



W trakcie cyklizacji fenylohydrazonów niesymetrycznych ketonów powstaje mieszanina produktów:



Proporcje utworzonych izomerów zależą od warunków reakcji [30, 31].

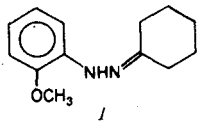
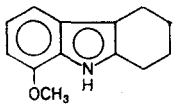
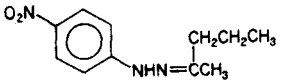
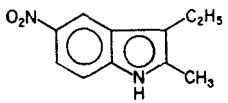
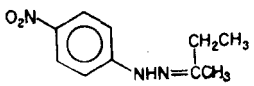
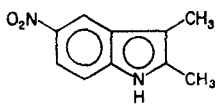
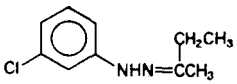
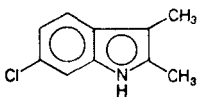
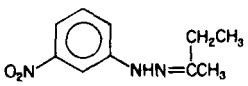
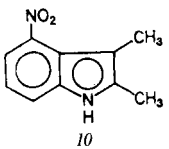
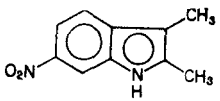
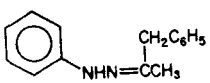
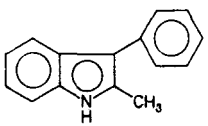
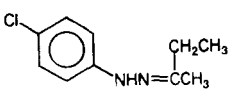
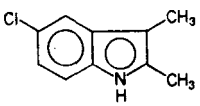
6.6.1. Cyklizacja arylohydrazonów wobec kwasu octowego

Roztwór odpowiedniej pochodnej fenylohydrazyny (0,033 mola) w 25 cm^3 lodowatego kwasu octowego ogrzewa się do wrzenia. Do roztworu wkrapla się w ciągu 0,5 h 0,035 mola cząsteczek cykloheksanonu. Po zakończeniu samorzutnej, egzotermicznej reakcji mieszaninę ogrzewa się jeszcze przez 1 h. Kwas octowy oddestylowuje się. Wytworzony tetrahydrokarbazol oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej (tab. 6.6).

6.6.2. Cyklizacja arylohydrazonów wobec stężonego kwasu solnego

Odpowiedni nitrofenylohydrazon ogrzewa się ze stężonym kwasem solnym (10 cm^3 kwasu na 1 g nitrofenylohydrazonu) na wrzącej łaźni wodnej przez 4 h. Po ochłodzeniu wytrąconą surową pochodną nitroindolu odsącza się, przemywa rozcieńczonym kwasem solnym i suszy. Oczyszczenia lub rozdziału izomerów dokonuje się za pomocą chromatografii kolumnowej, na tlenku glinowym (tab. 6.6).

Synteza układu indolu w reakcji Fischera

Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t.t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	**6.6.1**	 *2*	t. wrz. 144–146°C/40 Pa	55
 *3*	**6.6.2**	 *4*	109–110	40
 *5*	**6.6.3**	 *6*	191–192	50
 *7*	**6.6.3**	 *8*	183–185	30
 *9*	**6.6.3**	 *10*  *11*	4-nitro 171–173 6-nitro 139–141	4-nitro 40 6-nitro 20
 *12*	**6.6.3**	 *13*	58–60	60
 *14*	**6.6.4**	 *15*	139–141	50

6.6.3. Cyklizacja arylohydrazonów wobec eteratu trójfluorku boru

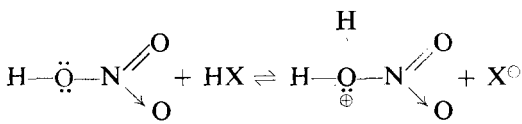
0,05 mola cząsteczek odpowiedniego arylohydrazonu, 0,05 mola cząsteczek eteratu trójfluorku boru i 100 cm^3 lodowatego kwasu octowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 h. Mieszaninę poreakcyjną sączy się na gorąco, osad przemywa się gorącym, bezwodnym kwasem octowym. Z przesączu oddestylowuje się kwas octowy. Otrzymane pochodne indolu oczyszcza się lub rozdziela chromatograficznie, na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinowym (tab. 6.6).

6.6.4. Cyklizacja arylohydrazonów wobec bezwodnego chlorku cynkowego

0,035 mola cząsteczek arylohydrazonu i 0,1 mola cząsteczek sproszkowanego bezwodnego chlorku cynkowego ogrzewa się łagodnie dla zapoczątkowania reakcji. Po jej zakończeniu mieszaninę ługuje się wodą i ekstrahuje eterem. Ekstrakt suszy się, eter oddestylowuje, a otrzymaną pochodną indolu krystalizuje z eteru naftowego (tab. 6.6).

6.7. REAKCJA NITROWANIA ZWIĄZKÓW AROMATYCZNYCH

W obecności silnych kwasów, np. kwasu siarkowego (X = HSO_4) lub nadchlorowego (X = ClO_4), cząsteczki kwasu azotowego ulegają protonowaniu:



Następnie ustala się równowaga prowadząca do wytworzenia jonu nitroniowego:

$$H_2NO_3^{\oplus} \rightleftharpoons H_2O + NO_2^{\oplus}$$

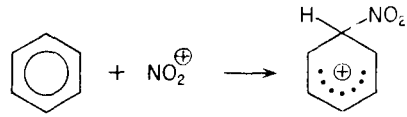
Jon ten może powstawać także na skutek autoprotonowania kwasu azotowego:

$$HNO_3 \rightleftharpoons H^{\oplus} + NO_3^{\ominus}$$

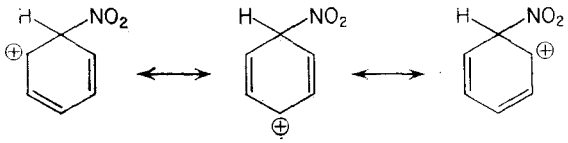
$$2HNO_3 \rightleftharpoons H_2NO_3^{\oplus} + NO_3^{\ominus} \text{ szybko}$$

$$H_2NO_3^{\oplus} \rightleftharpoons H_2O + NO_2^{\oplus} \text{ powoli}$$

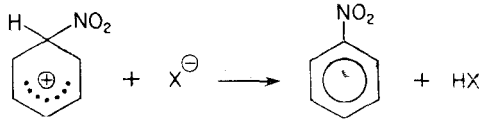
Kation nitroniowy $NO_2^{\oplus}$ stanowi aktywny czynnik elektrofilowy w reakcji nitrowania związków aromatycznych. Po ataku kationu nitroniowego na układ aromatyczny tworzy się kompleks σ:



Zapis powyższy równoważny jest innej formie zapisu, w której kompleks σ przedstawiono jako hybrydę rezonansową trzech struktur:



Ostatni etap reakcji nitrowania stanowi eliminacja protonu:



Przegląd danych eksperymentalnych potwierdzających mechanizm nitrowania z omówieniem poszczególnych stadiów można znaleźć w wielu monografiach, np. [32, 33]. Reakcja nitrowania jest jedną z najlepiej poznanych reakcji chemii organicznej, a badanie jej mechanizmu pozwoliło na sformułowanie ogólnej teorii elektrofilowego podstawienia aromatycznego [34]. O mechanizmie i kinetyce reakcji nitrowania była też mowa w rozdziale 3.

Jako odczynniki w reakcji nitrowania stosuje się: kwas azotowy o różnym stężeniu, mieszaniny kwasu azotowego i kwasu siarkowego lub nadchlorowego, azotan acetylu, pięciotlenek azotu (niekiedy w obecności kwasów Lewisa, np. BF_3), azotan sodowy w kwasie siarkowym i azotyn sodowy w obecności kwasu azotowego (nitrowanie przez nitrozowanie). Różne odczynniki nitrujące powodują na ogół różne reakcje uboczne. Na przykład podczas nitrowania mieszaniną kwasu azotowego i kwasu siarkowego może zachodzić sulfonowanie, a podczas działania azotanu acetylu — acetylowanie. Nitrowanie stężonym kwasem azotowym, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze, może prowadzić do utlenienia.

Podstawniki w pierścieniu aromatycznym wpływają na szybkość i kierunek reakcji nitrowania. Grupy alkilowe, hydroksylowe i alkoksylowe ułatwiają reakcję i kierują podstawnik nitrowy w położenie *orto* lub *para*. Atomy chlorowców wykazują ten sam wpływ kierujący, nieco jednak utrudniają reakcję. Grupy elektronobiorcze (karbonylowa, karboksylowa, sulfonowa) utrudniają reakcję i kierują podstawnik nitrowy w położenie *meta*.

Grupa nitrowa jest podstawnikiem elektronobiorczym. Zmniejsza aktywność cząsteczki organicznej i utrudnia wprowadzenie kolejnego podstawnika do pierścienia. Pod wpływem silnych środków nitrujących i w podwyższonej temperaturze można jednak otrzymać związki polinitrowe.

Wpływ obecnych w pierścieniu podstawników może się wzajemnie sumować lub znosić. Synteza dinitrobenzenu wymaga ogrzewania benzenu z dymiącym kwasem azotowym. *o*-Ksylen przechodzi w dinitropochodną pod działaniem dymiącego kwasu azotowego w temp. 25°C, a mezytylen w temp. 0°C.

Fenole bardzo łatwo ulegają reakcji nitrowania; niektóre z nich można nitrować nawet rozcieńczonym kwasem azotowym.

Stosunek *o*-nitropochodnej do *p*-nitropochodnej, powstających podczas nitrowania monopodstawionych benzenów, zależy od warunków reakcji i czynników sterycznych. Powstawaniu izomerów *orto* sprzyja zastosowanie jako odczynnika nitrującego tlenków azotu lub azotanu acetylu. Izomery *para* tworzą się w dużej przewadze, jeżeli cząsteczki nitrowanego związku zawierają duże objętościowo grupy.

Do rozdzielania izomerów powstających w wyniku nitrowania wykorzystuje się różnice ich rozpuszczalności i lotności, a także lotności z parą wodną. Izomery *para* są zwykle mniej lotne i słabiej rozpuszczalne w węglowodorach niż izomery *orto*.

Uwaga! Prowadzenie reakcji nitrowania wymaga ścisłego przestrzegania warunków bezpieczeństwa. Zastosowanie kwasu zbyt stężonego lub przekroczenie przewidzianej temperatury reakcji może prowadzić do utworzenia niepożądanych produktów polinitrowych. Związki polinitrowe mają właściwości wybuchowe i mogą eksplodować w czasie próby ich destylacji. Silne właściwości wybuchowe wykazuje też azotan acetylu. Dlatego nitrowanie azotanem acetylu lub mieszaniną kwasu azotowego i bezwodnika octowego prowadzi się w niskiej temperaturze, w pobliżu 0°C. Przekroczenie temp. 30°C może zapoczątkować reakcję niekontrolowaną i doprowadzić do eksplozji. Należy również zachować ostrożność przy rozcieńczaniu pozostałości poreakcyjnej.

6.7.1. Otrzymywanie 4,4',-dinitrodibenzylu

0,1 mola cząsteczek dibenzylu i 40 cm^3 stężonego kwasu azotowego (d = 1,42, 0,6 mola HNO_3) miesza się przez 6 h w temp. 70–80°C. Po ochłodzeniu mieszaninę wylewa się do wody z lodem. Produkt reakcji odsącza się, przemywa wodą, suszy i krystalizuje z alkoholu. 4,4'-Dinitrodibenzyl (t.t. 180°C) otrzymuje się z wydajnością 90%.

6.7.2. Otrzymywanie *o*- i *p*-nitrokumenu

Ze stężonego kwasu azotowego (d = 1,42) i stężonego kwasu siarkowego (d = 1,84) sporządza się mieszaninę nitrującą (50 g stęż. HNO_3, 0,5 mola i 100 g stęż. H_2SO_4, 1 mol). Zimną mieszaninę nitrującą wkrapla się przez 2 h do 0,4 mola kumenu, energicznie mieszając. Reakcja przebiega egzotermicznie, toteż kolbę należy chłodzić. Po zakończeniu wkraplania kontynuuje się mieszanie przez 1 h w temperaturze pokojowej. Następnie zawartość kolby wylewa się do zlewki zawierającej 300 g pokruszonego lodu, po czym produkty reakcji ekstrahuje się eterem lub benzenem. Ekstrakt przemywa się wodą, 5%-owym roztworem węglanu sodowego i znowu wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym lub magnezowym rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość frakcjonuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pierwsza frakcja zawiera izomer *orto*, druga — izomer *para*. (**Uwaga!** Destylacji nie wolno prowadzić „do sucha", ze względu na prawdopodobną obecność związków polinitrowych i związane z tym niebezpieczeństwo eksplozji.)

o-Nitrokumen (t. wrz. 115–120°C/20 hPa) otrzymuje się z wydajnością 7%. *p*-Nitrokumen (t. wrz. 128–132°C/20 hPa) otrzymuje się z wydajnością 75%.

6.7.3. Otrzymywanie kwasu 3,5-dinitrobenzoesowego

0,1 mola cząsteczek kwasu benzoesowego rozpuszcza się w 125 cm^3 stężonego kwasu siarkowego (d = 1,84, 2,4 mola H_2SO_4), wkrapla 15 cm^3 dymiącego kwasu azotowego (d = 1,50, 0,36 mola HNO_3) i całość ogrzewa przez 10 h na wrzącej łaźni wodnej. Po

ochłodzeniu mieszaninę wylewa się do zlewki zawierającej 1250 g pokruszonego lodu. Wytrącony związek nitrowy odsącza się i przemywa ciepłą wodą. Kwas 3,5-dinitrobenzoesowy (t.t. 202°C) otrzymuje się z wydajnością 50%.

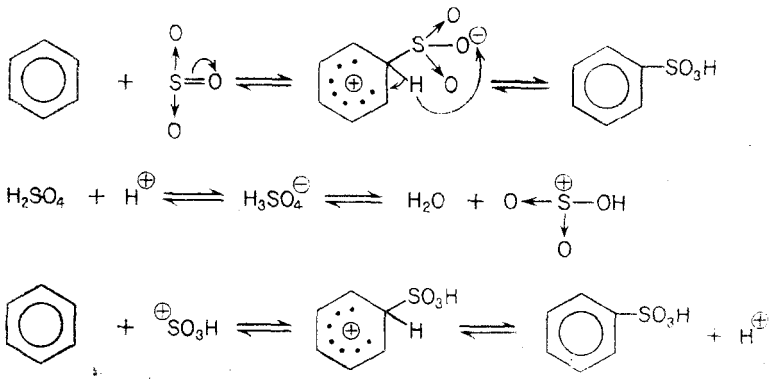
6.7.4. Otrzymywanie nitropochodnych bromku α-fenetylu

Mieszaninę 0,2 mola cząsteczek bezwodnika octowego i 0,2 mola cząsteczek 100%-owego kwasu octowego chłodzi się mieszaniną suchego lodu i acetonu. Utrzymując temperaturę poniżej −5°C wkrapla się 13 g dymiącego kwasu azotowego (d = 1,50, 0,2 mola HNO_3). Następnie, utrzymując temperaturę około −5°C, wkrapla się, energicznie mieszając, 0,1 mola bromku α-fenetylu. Po zakończeniu wkraplania mieszanie kontynuuje się przez 4 h, podnosząc powoli temperaturę do 15°C. Mieszaninę zobojętnia się, bardzo ostrożnie wylewając ją do ochłodzonego roztworu 0,5 mola cząsteczek węglanu sodowego w 220 cm^3 wody. Produkty nitrowania ekstrahuje się trzykrotnie benzenem, ekstrakt suszy bezwodnym chlorkiem wapniowym i benzen dokładnie oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się na gorąco w heksanie i pozostawia na 24 h na stygnącej łaźni wodnej. Wytrącone kryształy po ponownej krystalizacji z heksanu stanowią prawie czysty bromek *p*-nitro-α-fenetylu.

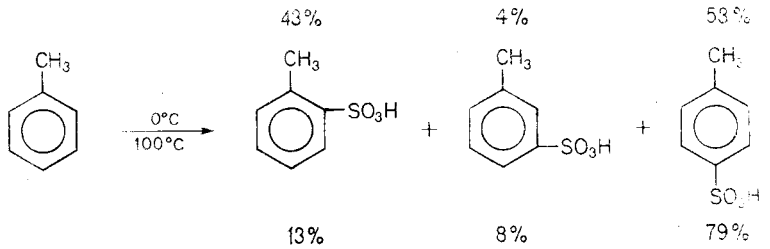
Z przesączu po oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskuje się mieszaninę izomerów *orto* i *para*, które można rozdzielić chromatograficznie, stosując kolumnę wypełnioną tlenkiem glinowym. Bromek *o*-nitro-α-fenetylu (t. wrz. 130–135°C/130 Pa) otrzymuje się z wydajnością 20%. Bromek *p*-nitro-α-fenetylu (t.t. 78–79°C) otrzymuje się z wydajnością 50%.

6.8. SULFONOWANIE ZWIĄZKÓW AROMATYCZNYCH

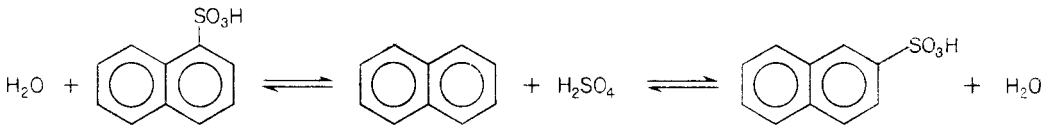
W wyniku reakcji sulfonowania atom wodoru pierścienia aromatycznego ulega wymianie na grupę sulfonową SO_3H. Sulfonowanie jest reakcją aromatycznego podstawienia elektrofilowego, zachodzącą pod działaniem trójtlenku siarki lub kationu $SO_3H^{\oplus}$ jako czynników elektrofilowych:



Sulfonowanie jest procesem odwracalnym i w celu uzyskania maksymalnej wydajności powstający kwas sulfonowy lub wodę usuwa się ze środowiska reakcji. Kierunek podstawienia zależy od warunków reakcji. Sulfonowanie toluenu prowadzi do mieszaniny produktów o składzie zależnym od temperatury reakcji:



Aromatyczne kwasy sulfonowe mogą ulegać izomeryzacji w środowisku reakcji. W wysokiej temperaturze i przy długim czasie reakcji tworzy się izomer trwały w warunkach kontroli termodynamicznej. Podczas sulfonowania naftalenu w temp. 80°C powstaje kwas 1-naftalenosulfonowy (warunki kontroli kinetycznej), natomiast powyżej temp. 160°C równowaga reakcji przesuwa się w kierunku tworzenia trwalszego kwasu 2-naftalenosulfonowego (warunki kontroli termodynamicznej):



Jako odczynniki w reakcji sulfonowania stosuje się stężony kwas siarkowy oraz trójtlenek siarki rozpuszczony bądź to w rozpuszczalnikach organicznych, bądź w roztworze kwasu siarkowego (oleum). Można też stosować kompleksy trójtlenku siarki z pirydyną lub dioksanem. Sulfonowanie związków trudno ulegających reakcji prowadzi się niekiedy w obecności katalizatora — pięciotlenku wanadu, rtęci lub soli rtęci. Zastosowanie rtęci jako katalizatora może wpłynąć na zmianę struktury produktu. Antrachinon sulfonowany bez udziału rtęci jako katalizatora tworzy kwas 2-antrachinonosulfonowy, natomiast w obecności katalitycznych ilości rtęci powstaje kwas 1-antrachinonosulfonowy. W wyniku działania na związki aromatyczne kwasu chlorosulfonowego otrzymuje się chlorki arylosulfonylowe **6.8.5.**

Duże grupy alkilowe kierują podstawnik sulfonowy w położenie *para* nawet wtedy, gdy warunki reakcji sprzyjają podstawieniu *orto*. Podobny efekt wywołują atomy halogenów.

Grupa SO_3H jest podstawnikiem elektronobiorczym i w związku z tym utrudnia dalszą reakcję podstawienia elektrofilowego. W drastycznych warunkach można jednak otrzymać związki dipodstawione. Działanie 20–40%-owego oleum na benzen w temp. 160–210°C prowadzi do kwasu 1,3-benzenodisulfonowego.

Podczas sulfonowania jako produkty uboczne mogą powstawać sulfony; znane są także przypadki migracji grup alkilowych lub atomów halogenów [35].

Kwasy sulfonowe są na ogół higroskopijne, trudne do wyodrębnienia i oczyszczenia. Zmniejszenie rozpuszczalności uzyskuje się przez wysolenie mieszaniny poreakcyjnej

chlorkiem sodowym. Do wydzielenia kwasów sulfonowych wykorzystuje się także ich sole barowe, wapniowe, potasowe i sole z *p*-toluidyną. W celu oczyszczenia lub identyfikacji przeprowadza się kwasy sulfonowe w chlorki sulfonylu lub sulfonamidy.

6.8.1. Otrzymywanie *p*-kumenosulfonianu sodowego

0,1 mola cząsteczek kumenu ogrzewa się, mieszając, ze stężonym kwasem siarkowym (0,12 mola cząsteczek H_2SO_4) na wrzącej łaźni wodnej przez 3 h. Po ochłodzeniu mieszaninę wylewa się do roztworu 5,4 g węglanu sodowego i 14 g chlorku sodowego w 35 cm^3 wody. Surowy produkt odsącza się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy przez 2 dni w temp. 80°C. *p*-Kumenosulfonian sodowy otrzymuje się z wydajnością 60%.

6.8.2. Otrzymywanie 2,4,5-trichlorobenzenosulfonianu sodowego

0,1 mola cząsteczek 1,2,4-trichlorobenzenu dodaje się powoli, mieszając, do 40 g 25%-owego oleum (0,125 mola cząsteczek wolnego SO_3). Mieszanie kontynuuje się przez kilkanaście minut, do momentu, kiedy pobrana próbka mieszaniny całkowicie rozpuszcza się w wodzie, co świadczy o zakończeniu reakcji. Mieszaninę wylewa się do roztworu 65 g chlorku sodowego w 120 cm^3 wody. Po ochłodzeniu wytrącony produkt odsącza się i krystalizuje z wody. 2,4,5-Trichlorobenzenosulfonian sodowy (t.t. 110°C) otrzymuje się z wydajnością 80%.

6.8.3. Otrzymywanie 2,4-dinitrobenzenosulfonianu potasowego

0,1 mola cząsteczek *m*-dinitrobenzenu, 75 cm^3 18%-owego oleum i 2,5 g rtęci ogrzewa się przez 8 h w temp. 150–160°C. Następnie mieszaninę chłodzi się, wylewa ostrożnie do zlewki z pokruszonym lodem i zobojętnia wodorotlenkiem wapniowym. Po odsączeniu siarczanu wapniowego przesącz zatęża się i zadaje wyliczoną ilością węglanu potasowego (należy unikać nadmiaru zasady). Osad węglanu wapniowego odsącza się, a przesącz zatęża ponownie, do momentu rozpoczęcia krystalizacji. 2.4-Dinitrobenzenosulfonian potasowy otrzymuje się z wydajnością 30%.

6.8.4. Otrzymywanie soli barowej kwasu 2-tiofenosulfonowego

60%-owe oleum poddaje się destylacji. Destylat zbiera się w kolbie dwuszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę z mieszaniną suchy lód–aceton i zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. W odbieralniku umieszcza się uprzednio 13 cm^3 (ok. 0,15 mola) dioksanu i 80 g dichlorometanu. W trakcie destylacji należy zebrać 8 g (0,1 mola) trójtlenku siarki. Po zakończeniu destylacji trójtlenku siarki i usunięciu chłodnicy, do kolby, zawierającej kompleks trójtlenku siarki z dioksanem† w roztworze dichlorometanu, wprowadza się 0,1 mola

† Kompleks trójtlenku siarki i dioksanu można odsączyć i przechowywać przez kilka dni w lodówce. Najlepiej jednak do sulfonowania stosować mieszaninę świeżo sporządzoną.

cząsteczek tiofenu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej na trzy doby. Produkt reakcji zadaje się bardzo ostrożnie wodą i zobojętnia węglanem barowym. Rozpuszczalniki organiczne usuwa się przez destylację z parą wodną, osad odsącza, a przesącz zatęża do niewielkiej objętości. Produkt reakcji wytrąca się z przesączu alkoholem etylowym. Sól barową kwasu 2-tiofenosulfonowego otrzymuje się z wydajnością 70%.

6.8.5. Otrzymywanie chlorku *p*-toluenosulfonylowego

Do roztworu 2,5 cm^3 toluenu w 10 cm^3 chloroformu dodaje się 10 cm^3 kwasu chlorosulfonowego, utrzymując temp. 0°C. Po zaprzestaniu burzliwego wydzielania się chlorowodoru zawartość kolby reakcyjnej miesza się przez kilkadziesiąt minut w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę poreakcyjną wylewa się do zlewki z pokruszonym lodem. Warstwę chloroformową oddziela się, przemywa zimną wodą, suszy i chloroform oddestylowuje. Pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego i suszy w eksykatorze próżniowym nad stężonym kwasem siarkowym. Chlorek *p*-toluenosulfonylowy otrzymuje się z wydajnością 60%.

W analogiczny sposób można otrzymywać również inne chlorki arylosulfonylowe

6.9. C-NITROZOWANIE ZWIĄZKÓW ALIFATYCZNYCH

Wiązanie C—H związków alifatycznych, aktywowane sąsiedztwem grup elektronobiorczych, łatwo ulega atakowi czynników nitrozujących. W wyniku reakcji powstają drugorzędowe nitrozopochodne, które ulegają zwykle natychmiastowej izomeryzacji do oksymów [36]:

$$R^1COCH_2R^2 + HONO \rightarrow R^1COCHR^2 + H_2O$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad |$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad NO$$

$$R^1COCHR^2 \rightarrow R^1COCR^2$$
$$\quad |\qquad\qquad\quad ||$$
$$\quad NO\qquad\qquad\quad NOH$$

Alifatyczne wiązanie C—H aktywują grupy: karbonylowa, karboksylowa, nitrowa i cyjanowa. Nitrozowaniu w łańcuchu bocznym ulegają także *o*- i *p*-nitrotoluen.

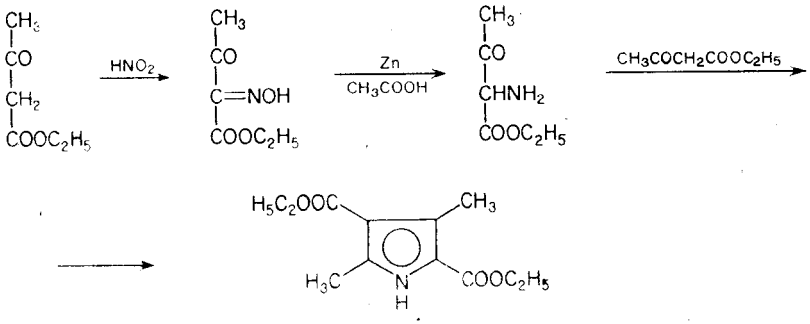
Jako odczynniki nitrozujące stosuje się azotyny nieorganiczne w słabo kwaśnym środowisku wodnym, chlorek nitrozylu, kwas nitrozylosiarkowy, tlenki azotu i estry kwasu azotawego. Estry kwasu azotawego reagują w roztworze alkoholowym w obecności alkoholanu lub amidku sodowego, względnie w roztworze eterowym nasyconym chlorowodorem. Komponent organiczny, w zależności od jego rozpuszczalności i środowiska w jakim ma przebiegać reakcja, wprowadza się w roztworze alkoholowym, eterowym, lub w roztworze kwasu octowego. Nitroalkany wprowadza się do reakcji w alkalicznym roztworze wodnym.

Reakcje nitrozowania przeprowadza się w temp. 0–50°C. Należy unikać nadmiaru od-

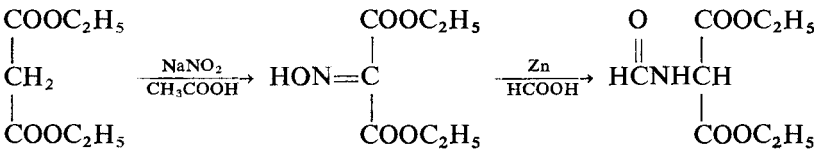
czynnika nitrozującego, ponieważ pochodne kwasu azotowego przekształcają oksymy w ketony.

Uwaga! Praca z estrami kwasu azotawego wymaga zachowania ostrożności ze względu na ich toksyczność. Szczególnie niebezpieczne są gazowe azotyny metylu i etylu.

Oksyiminoketony, otrzymywane łatwo przez nitrozowanie ketonów i α-ketokwasów, stosuje się do syntezy diketonów, dioksymów, diamin, α-aminoalkoholi, α-aminoketonów i związków heterocyklicznych. Często omija się proces wyodrębniania produktów nitrozowania, poddając je w stanie surowym następnej reakcji. *Synteza Knorra* pochodnych pirolu polega na redukcji oksyiminoketonu do α-aminoketonu, który bez wyodrębniania kondensuje się z ketonem, otrzymując podstawiony pirol:



6.9.1. Otrzymywanie formyloaminomalonianu dietylu



Do roztworu 0,2 mola cząsteczek malonianu dietylu w 35 cm^3 lodowatego kwasu octowego (ok. 0,6 mola CH_3COOH) dodaje się, mieszając, roztwór 0,55 mola cząsteczek azotynu sodowego w 55 cm^3 wody. W trakcie dodawania roztworu azotynu temperatura nie powinna przekroczyć 20°C. Mieszanie kontynuuje się przez 4,5 h w temperaturze pokojowej. Surowy oksym ekstrahuje się chloroformem. Chloroform oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 160 cm^3 90%-owego kwasu mrówkowego i przenosi do kolby trójszyjnej, zaopatrzonej w termometr, mieszadło i chłodnicę zwrotną. Dodaje się małą ilość pyłu cynkowego i ogrzewa do rozpoczęcia egzotermicznej reakcji. Następnie dodaje się porcjami, przez chłodnicę, 30 g pyłu cynkowego z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej, bez ogrzewania z zewnątrz, utrzymywała się na poziomie 75–80°C. Po dodaniu cynku mieszaninę poreakcyjną sączy się na gorąco. Osad mrówczanu cynkowego przemywa się niewielką ilością kwasu mrówkowego i połączone przesącze poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oddestylowaniu kwasu mrówkowego zbiera się frakcję o t. wrz. 130–132°C/300–350 Pa. Formyloaminomalonian dietylu (t.t. 48–49°C) otrzymuje się z wydajnością 50%.

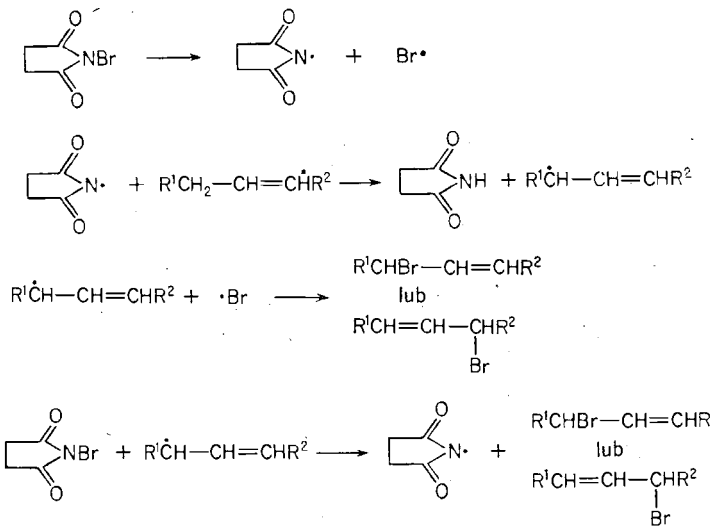
6.10. BROMOWANIE W POŁOŻENIU ALLILOWYM

Niektóre N-bromoimidy kwasów karboksylowych reagują ze związkami nienasyconymi, przy czym atom wodoru w położeniu allilowym ulega wymianie na atom bromu, natomiast wiązanie podwójne pozostaje nienaruszone:

$$-CH=CH-CH_2- \rightarrow -CH=CH-\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{CH}}-$$

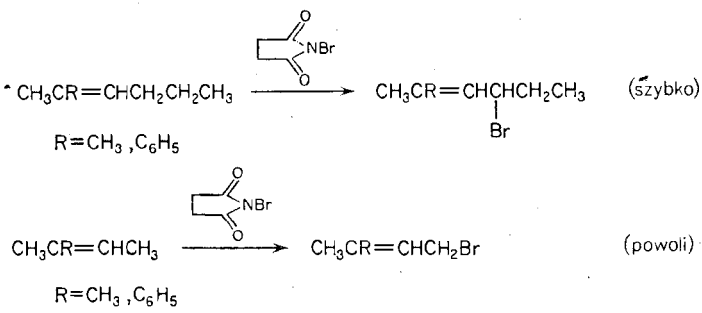
Reakcja ta, znana jako *reakcja Wohla-Zieglera* [37], znalazła szerokie zastosowanie w chemii terpenów, steroidów i karotenoidów. Najczęściej używanym odczynnikiem jest N-bromosukcynoimid, który jest związkiem łatwo dostępnym i stosunkowo trwałym.

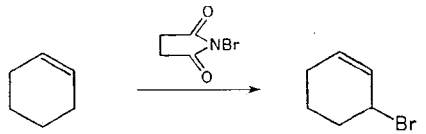
Światło i obecność nadtlenków katalizują wolnorodnikową reakcję bromowania w pozycji allilowej:



W obecności kwasów Lewisa N-bromosukcynoimid reaguje również ze związkami aromatycznymi; reakcja przebiega wówczas według mechanizmu jonowego.

N-bromosukcynoimid o wiele łatwiej atakuje metylenowe grupy alkenów niż grupy metylowe. 2-Metylo-2-heksen, 2-fenylo-2-heksen i cykloheksen reagują z N-bromosukcynoimidem w ciągu kilkunastu minut, dając ilościowo produkty podstawienia. Natomiast reakcja bromowania 2-metylo-2-butenu i 2-fenylo-2-butenu dobiega końca dopiero po kilkunastu godzinach:

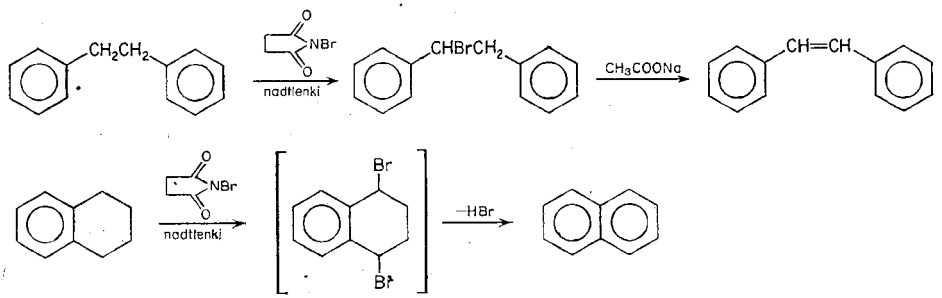




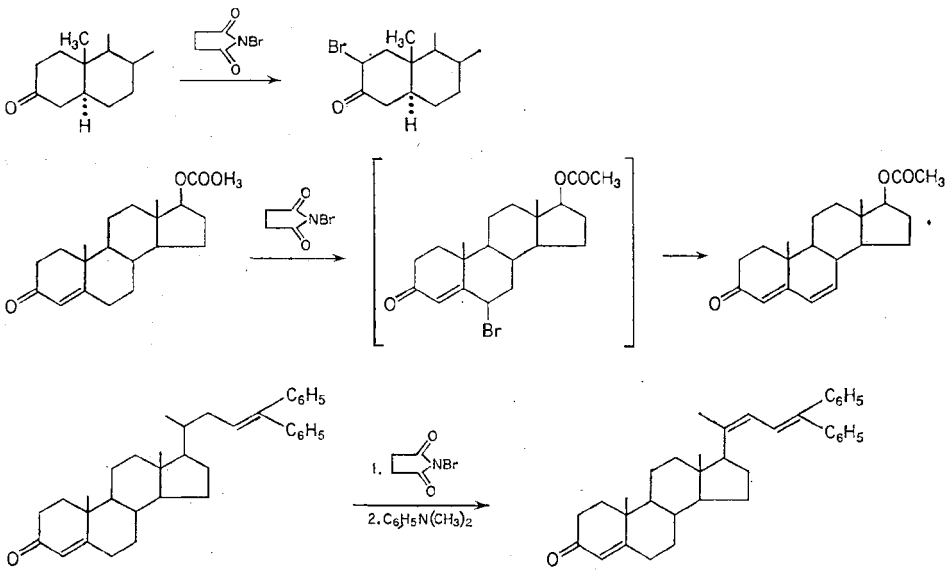
(szybko)

Atomy wodoru przy trzeciorzędowym atomie węgla na ogół nie ulegają podstawieniu.

Po odszczepieniu bromowodoru z produktu reakcji Wohla–Zieglera powstaje sprzężony układ wiązań podwójnych albo nowy pierścień aromatyczny. Bromowanie N-bromosukcynoimidem z następującym po nim odszczepieniem bromowodoru może być wykorzystywane do tworzenia układów aromatycznych lub w syntezach sprzężonych dienów. Sprzyjającą okolicznością jest fakt, że odszczepianie bromowodoru zachodzi łatwo, a niekiedy samorzutnie:



Atomy wodoru w położeniu α do grupy karbonylowej mogą również ulegać wymianie na brom. Jeżeli jednak w cząsteczce związku organicznego obecne są równocześnie wiązanie podwójne i grupa karbonylowa, działanie N-bromosukcynoimidu prowadzi przede wszystkim do podstawienia wodoru w położeniu allilowym alkenu:



Poniżej podano kilka ogólnych uwag, dotyczących wykonania reakcji bromowania przy użyciu N-bromosukcynoimidu. Interesujące przykłady zastosowań tej reakcji można znaleźć w publikacjach z dziedziny chemii steroidów.

Reakcja wymaga stosowania bezwodnych odczynników, ze względu na możliwość hydrolizy bromoimidu. Najczęściej stosowanym rozpuszczalnikiem jest tetrachlorek węgla. Stosuje się również benzen, chloroform, eter naftowy, heptan lub bezwodnik octowy. Należy pamiętać, że pod działaniem N-bromosukcynoimidu, w obecności kwasów Lewisa, benzen ulega bromowaniu i że w bezwodniku octowym N-bromoimid nie jest trwały. Reakcję prowadzi się najczęściej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. W nielicznych przypadkach w reakcji aktywnych związków nienasyconych wymagane jest chłodzenie.

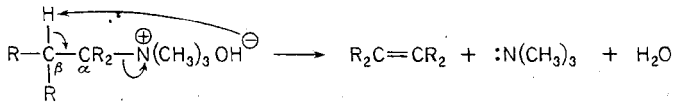
Bromowany związek rozpuszcza się w tetrachlorku węgla (lub innym rozpuszczalniku), dodaje N-bromosukcynoimid (ewentualnie sproszkowaną mieszaninę bromoimidu i katalizatora) i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Jeżeli używa się równomolowych ilości alkenu i N-bromosukcynoimidu, koniec reakcji prowadzonej w tetrachlorku węgla można łatwo zaobserwować, gdyż nierozpuszczalny bromoimid jest cięższy od rozpuszczalnika, a w miarę przemiany w imid wypływa na powierzchnię.

Po zakończeniu reakcji nierozpuszczalny imid kwasowy odsącza się i przemywa rozpuszczalnikiem. Połączone przesącze zatęża się, a surowy produkt reakcji oczyszcza przez krystalizację lub destylację.

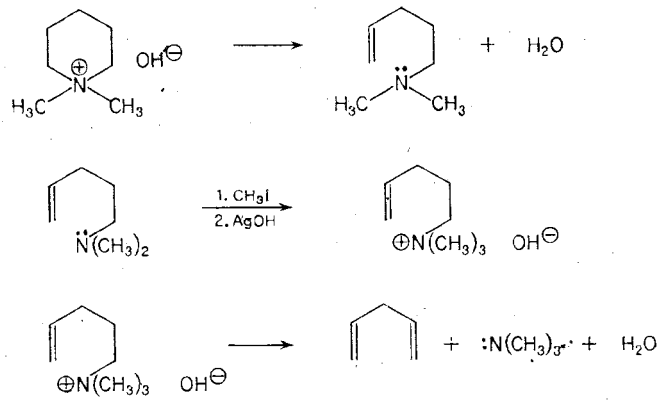
Jeżeli w następnym etapie reakcji ma nastąpić odszczepienie bromowodoru i nie następuje ono samorzutnie, surowy produkt reakcji bromowania, po oddestylowaniu rozpuszczalnika, ogrzewa się z odpowiednią zasadą (węglan sodowy lub potasowy, dimetyloanilina, pirydyna).

6.11. DEGRADACJA ZWIĄZKÓW AZOTOWYCH PRZEBIEGAJĄCA Z UTWORZENIEM PODWÓJNEGO WIĄZANIA WĘGIEL–WĘGIEL

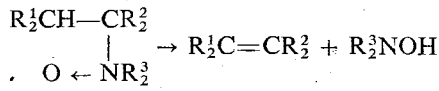
Reakcja rozpadu wodorotlenków amoniowych, przebiegająca jako eliminacja atomu wodoru z położenia β w stosunku do atomu azotu, z utworzeniem alkenu, trzeciorzędowej aminy i wody, nosi nazwę *degradacji Hofmanna*:



Degradacja Hofmanna jest jedną z podstawowych metod stosowanych przy badaniu struktury azotowych związków heterocyklicznych i alkaloidów. Przepowadzenie cyklu procesów, złożonego z powtarzających się kolejno reakcji czwartorzędowania i pirolizy, pozwala na usunięcie azotu z cząsteczek związku heterocyklicznego. Można to zilustrować na przykładzie piperydyny:

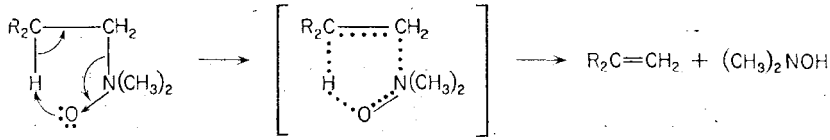


Zbliżony charakter ma reakcja pirolizy N-tlenków amin, której mechanizm został zbadany przez Cope'a [38]. Produktami są alkeny i pochodne hydroksyloaminy:



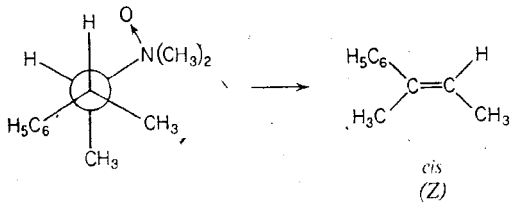
Piroliza N-tlenków amin jest również wykorzystywana przy ustalaniu struktury związków azotowych. Stanowi ponadto metodę otrzymywania N,N-dipodstawionych pochodnych hydroksyloaminy i daje możliwość stereospecyficznej syntezy alkenów.

Zasadnicza różnica między reakcjami degradacji wodorotlenków amoniowych i N-tlenków amin leży w mechanizmach tych reakcji. Piroliza N-tlenków amin przebiega poprzez pośrednie utworzenie płaskiego, pięcioczłonowego pierścienia, w obrębie którego rozrywają się wiązania C—H i C—N, a równocześnie powstają nowe wiązania C—C i O—H:

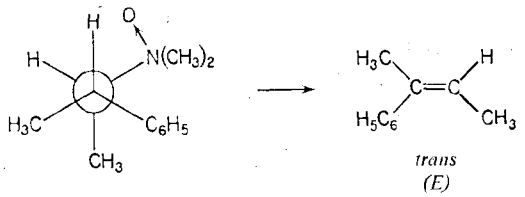


Mechanizm ten przypomina inne pirolityczne eliminacje *cis* [39], np. pirolizę estrów i reakcję Czugajewa [40].

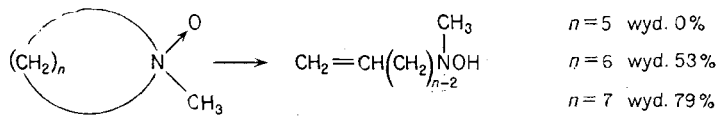
Izomeryczne N-tlenki 2-dimetyloamonio-3-fenylobutanu tworzą w wyniku reakcji pirolizy stereochemicznie różne produkty. Diastereoizomer *treo* przechodzi głównie w (*Z*)-2-fenylo-2-buten; stosunek izomeru *cis* do izomeru *trans* w produktach reakcji wynosi 400:1. Diastereoizomer *erytro* daje mieszaninę produktów zawierającą 20 razy więcej (*E*)-2-fenylo-2-butenu niż izomeru *cis*.



cis
(*Z*)

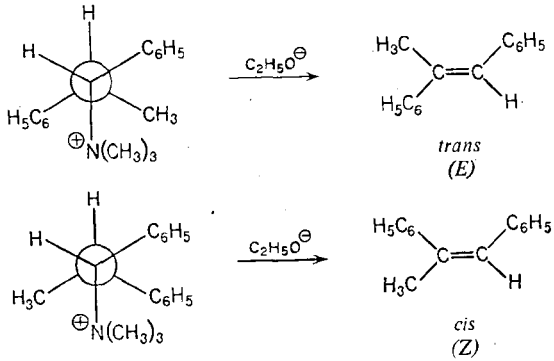


Izomer *erytro* reaguje w wymuszonej konformacji (inaczej niemożliwe byłoby utworzenie płaskiego, cyklicznego stanu przejściowego) i w związku z tym o wiele trudniej niż izomer *treo*. Dla N-tlenku N-metylopiperydyny utworzenie płaskiego, pięcioczłonowego pierścienia z udziałem wiązań C—H, C—C, C—N, N—O i O—H jest w ogóle niemożliwe. Toteż reakcja pirolizy nie daje w tym przypadku rezultatu, chociaż N-tlenki azacykloalkanów o większych pierścieniach ulegają degradacji z dobrą wydajnością:

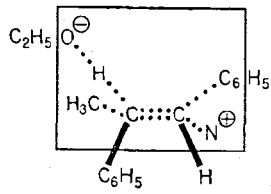


Mechanizm reakcji degradacji Hofmanna jest bardziej skomplikowany. Przebieg eliminacji zależy od budowy związku amoniowego i od charakteru atakującej zasady.

Izomeryczne jodki 1-trimetyloamonio-1,2-difenylopropanu pod działaniem etanolanu sodowego w etanolu przechodzą w różne produkty. Z izomeru *treo* tworzy się głównie (*E*)-1,2-difenylo-1-propen, natomiast z izomeru *erytro* (*Z*)-1,2-difenylo-1-propen:

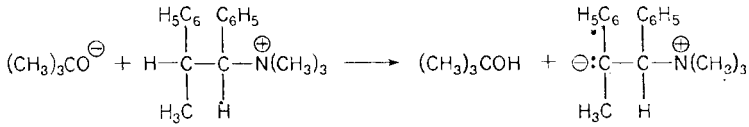


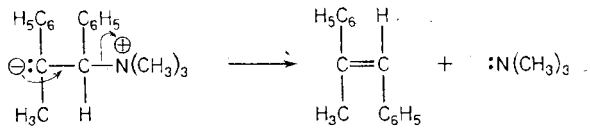
Reakcja ma charakter jednoczesnej eliminacji *trans*, przebiegającej przez stan przejściowy, w którym jon atakującej zasady, odrywające się atomy azotu i wodoru, a także obydwa atomy węgla tworzącego się układu alkenowego leżą w jednej płaszczyźnie:



Diastereoizomer *treo* w porównaniu z *erytro* reaguje w konformacji energetycznie korzystniejszej i dlatego szybkość reakcji jest większa w przypadku izomeru *treo*.

Jednakże te same sole amoniowe, pod działaniem trzeciorzędowego butanolanu sodowego w trzeciorzędowym alkoholu butylowym dają tylko jeden produkt, (*E*)-1,2-difenylo-1-propen, zarówno w przypadku izomeru *treo* jak i *erytro*. Trzeciorzędowy jon butanolanowy jest silniejszą zasadą niż jon etanolanowy, toteż w przypadku reakcji degradacji przebiegającej z udziałem trzeciorzędowego butanolanu sodowego można wyraźnie rozróżnić dwa stadia — eliminację protonu i eliminację azotu:





Dla obydwu izomerów, *treo* i *erytro*, tworzący się przejściowo karboanion posiada identyczną strukturę. Ponadto czas życia karboanionu jest długi w porównaniu z czasem eliminacji protonu, toteż w konsekwencji w obu przypadkach tworzy się izomer *trans*, termodynamicznie korzystniejszy od stereoizomeru *cis*.

Cytowane przykłady stanowią ilustrację dwóch krańcowo różnych mechanizmów reakcji degradacji Hofmanna. W rzeczywistości, w zależności od warunków doświadczenia, można obserwować przypadki pośrednie. Dlatego też reakcja degradacji soli i wodorotlenków amoniowych nie jest w tym samym stopniu stereospecyficzna, co reakcja pirolizy N-tlenków amin.

W przypadku degradacji niesymetrycznych wodorotlenków amoniowych typu $RCH_2CH_2-\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\overset{\ominus}{O}H$ (gdzie R = alkil) głównym kierunkiem reakcji jest eliminacja

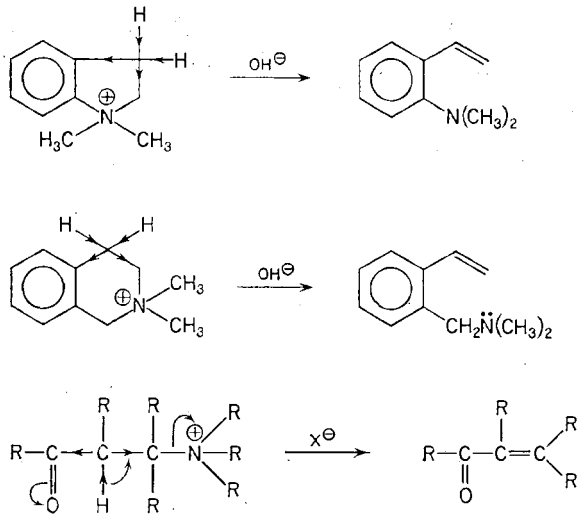
$$\begin{array}{l} \\ \\ \quad | \\ CH_2CH_3 \end{array}$$

atomu wodoru z niepodstawionej grupy etylowej [41]. Jeżeli jednak zamiast grupy alkilowej wprowadzi się do cząsteczki pierścień aromatyczny, przebieg reakcji ulega zmianie:

$$C_6H_5CH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2\overset{\ominus}{O}H \rightarrow C_6H_5CH{=}CH_2 + :N(CH_3)_2 + H_2O$$

$$\begin{array}{l} \\ \quad | \\ CH_2CH_3 \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{l} \\ \quad | \\ CH_2CH_3 \end{array}$$

Czynnikiem decydującym o przebiegu reakcji jest w tym przypadku efekt indukcyjny. Efekt indukcyjny związany z obecnością pierścienia aromatycznego lub grupy karbonylowej jest odpowiedzialny za łatwość, z jaką reakcji β-eliminacji ulegają sole indoliniowe i tetrahydroizochinoliniowe oraz zasady Mannicha [42]:



Prowadząc degradację Hofmanna w sposób tradycyjny, trzeciorzędową aminę poddaje się reakcji z jodkiem metylu, a uzyskaną sól przeprowadza w wodorotlenek amoniowy działaniem świeżo strąconego, wilgotnego tlenku srebrowego. Z roztworu wodorotlenku amoniowego usuwa się większą część wody pod zmniejszonym ciśnieniem, w temperaturze pokojowej. Następnie temperaturę podnosi się i wówczas zachodzi reakcja pirolizy.

Rozkład wielu reaktywnych soli amoniowych, m.in. indoliniowych i tetrahydroizochinoliniowych, można prowadzić przez ogrzewanie odpowiedniego jodku amoniowego z 10–20%-owym roztworem wodorotlenku sodowego lub potasowego. Stężenie zasady ma istotne znaczenie, może wpływać nie tylko na szybkość reakcji, ale także na jej przebieg.

Do degradacji soli amoniowych używa się również alkoholanów i amidków metali alkalicznych.

N-tlenki amin otrzymuje się przez utlenianie trzeciorzędowych amin 30%-owym nadtlenkiem wodoru w temperaturze pokojowej, w roztworze wodno-alkoholowym. Po rozłożeniu nadmiaru nadtlenku wodoru uzyskany roztwór zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, w możliwie najniższej temperaturze. Pozostałość ogrzewa się pod ciśnieniem atmosferycznym lub zmniejszonym. Piroliza zachodzi zwykle w temperaturze około 130°C.

Produkty degradacji ekstrahuje się eterem, benzenem lub pentanem. Produkty zasadowe oddziela się od obojętnych przez przemywanie rozcieńczonym kwasem solnym. Węglowodory wyodrębnia się przez destylację frakcjonowaną. Niezbyt lotne produkty zasadowe oczyszcza się zwykle przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Lotne produkty zasadowe można wyodrębnić w postaci chlorowodorków lub pikrynianów.

6.11.1. Piroliza N-tlenków amin

Do roztworu 0,035 mola cząsteczek aminy w 30 cm^3 metanolu dodaje się 15 cm^3 30%-owego roztworu nadtlenku wodoru. Roztwór miesza się, a w pobieranych co pewien czas małych próbkach sprawdza się fenoloftaleiną obecność nie utlenionej aminy (różowe zabarwienie).

Po 10 godzinach dodaje się następną porcję perhydrolu (6 cm^3). Reakcja kończy się zwykle w ciągu 24 h. Do mieszaniny dodaje się trochę czerni platynowej w celu rozłożenia nadmiaru nadtlenku wodoru. Tlen przestaje się wydzielać po kilkunastu godzinach. Całkowity rozkład nadtlenku wodoru sprawdza się za pomocą próby z siarczkiem ołowiawym (zanik zabarwienia PbS świadczy o obecności H_2O_2).

Uwaga! Nadmiar nadtlenku wodoru należy bezwzględnie rozłożyć przed rozpoczęciem pirolizy, w przeciwnym przypadku może nastąpić eksplozja.

Mieszaninę reakcyjną sączy się i osad przemywa kilkoma porcjami metanolu. Połączone przesącze zatęża się, najpierw w temp. 35°C przy 2600 Pa, później w temperaturze pokojowej przy 25 Pa, aż do uzyskania ciała stałego lub gęstego syropu. Otrzymany N-tlenek aminy ogrzewa się pod ciśnieniem rzędu 130–1300 Pa w kolbie, zaopatrzonej w nasadkę Vigreux, połączoną z dwoma odbieralnikami. Pierwszy z nich chłodzi się mieszaniną suchego lodu i acetonu, drugi — ciekłym azotem. Temperaturę podnosi się stopniowo, aż nastąpi całkowity rozkład N-tlenku. Zawartość odbieralników wypłukuje się pentanem. Roztwór pentanowy przemywa się kilkakrotnie rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, a następnie suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Pentan oddestylowuje się przez deflegmator. Otrzymany alken oczyszcza się przez destylację. Z zakwaszonej warstwy wodnej można po zatężeniu uzyskać chlorowodorek odpowiedniej pochodnej hydroksyloaminy.

W tabeli 6.7 podano kilka przykładów, zestawiając dane dotyczące otrzymywania alkenów w reakcji pirolizy N-tlenków amin, z danymi dotyczącymi otrzymywania tych samych związków w reakcji degradacji odpowiednich wodorotlenków amoniowych.

6.11.2. Piroliza wodorotlenków amoniowych

Do roztworu 0,035 mola cząsteczek odpowiedniego jodku amoniowego w 150 cm^3 wody dodaje się 0,07 mola cząsteczek wodorotlenku srebrowego, świeżo przyrządzonego z 11,5 g azotanu srebrowego i 5,4 g wodorotlenku sodowego. Mieszaninę wytrząsa się przez 24 h i sączy. Osad przemywa się wodą do pH = 7. Kropla przesączu nie powinna dawać osadu z zakwaszonym roztworem azotanu srebrowego. Połączone przesącze zatęża się przy ciśnieniu 2600 Pa poniżej temp. 45°C, a następnie pod ciśnieniem 15–130 Pa w temperaturze pokojowej.

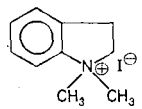
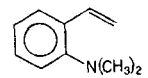
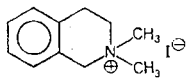
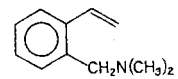
Pirolizę przeprowadza się analogicznie jak w przypadku N-tlenków amin **6.11.1**. W ten sam sposób wyodrębnia się też obojętne produkty reakcji. Powstające w reakcji aminy można wydzielić po zalkalizowaniu kwaśnej warstwy wodnej, pochodzącej z przemywania pentanowego ekstraktu produktów reakcji (tab. 6.7).

6.11.3. Degradacja Hofmanna prowadzona przy użyciu stężonego wodorotlenku potasowego

0,035 mola cząsteczek odpowiedniego jodku amoniowego, 7,5 g wodorotlenku potasowego i 25 cm^3 wody ogrzewa się w temp. 100°C pod chłodnicą zwrotną przez 1 h. Mieszaninę

Tabela 6.7

Degradacja pochodnych amin do odpowiednich alkenów

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	n_D^{25}	wyd. [%]
$RCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2O^{\ominus}$ $RCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3OH^{\ominus}$	6.11.1† 6.11.2†	$RCH{=}CH_2 + (CH_3)_2NOH$† $RCH{=}CH_2 + N(CH_3)_3 + H_2O$	—	—	—
R = C_2H_5 *1*	6.11.1 6.11.2	$C_2H_5CH{=}CH_2$ *5*	64–65	1,3341	80 77
R = $CH_2CH_2CH_3$ *2*	6.11.1 6.11.2	$C_3H_7CH{=}CH_2$ *6*	114–115	1,4115	73
R = $CH(CH_3)_2$ *3*	6.11.1 6.11.2	$(CH_3)_2CHCH{=}CH_2$ *7*	99–100	1,4055	80 67
R = $C(CH_3)_3$ *4*	6.11.1 6.11.2	$(CH_3)_3CCH{=}CH_2$ *8*	148–150	1,4340	73 81
 *9*	6.11.3	 *10*	68/10,6	—	90
 *11*	6.11.3	 *12*	81/17	—	90
$CH_3\overset{\|}{C}OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ O *13*	6.11.4 A	$CH_3COCH{=}CH_2$ *14*	82–83	—	100
$CH_3COCHCH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ CH_3 *15*	6.11.4 A	$CH_3COC(CH_3){=}CH_2$ *16*	97–98	—	90
$C_6H_5COCHCH_2N(CH_3)_2$ OC_6H_4Cl-*p* *17*	6.11.4 B	$C_6H_5CO{-}C(OC_6H_4Cl\text{-}p){=}CH_2$ *18*	t.t. 103–105	—	65
$C_6H_5COCHCH_2N(CH_3)_2$ OC_6H_5 *19*	6.11.4 B	$C_6H_5C(=O){-}C(OC_6H_5){=}CH_2$ *20*	t.t. 100–102	—	85

† Produkt wyodrębnia się przez ekstrakcję eterem lub przez wymrożenie wody w mieszaninie suchy lód–aceton, po przeprowadzeniu reakcji na większą skalę.

poreakcyjną poddaje się destylacji z parą wodną. Destylat ekstrahuje się eterem, ekstrakt suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i eter oddestylowuje. Produkt reakcji oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 6.7).

6.11.4. Rozkład zasad Mannicha

Metoda A. 50 cm^3 wysokowrzącego rozpuszczalnika (fosforan trietylowy lub mieszanina równych ilości bifenylu i eteru difenylowego) ogrzewa się do temp. 150–160°C. Mieszając wkrapla się powoli roztwór 0,1 mola cząsteczek zasady Mannicha w tym samym rozpuszczalniku (100 cm^3); równocześnie utworzony keton oddestylowuje się przez kolumnę Vigreux. Produkt reakcji oczyszcza się przez powtórną destylację z użyciem kolumny Vigreux (tab. 6.7).

Metoda B. 0,2 mola czesteczek zasady Mannicha ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 50–60 cm^3 dimetyloaniliny. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w 300 cm^3 eteru dietylowego. Z eterowego roztworu usuwa się zasady przez ekstrakcję kwasem solnym o stężeniu 1 mol/dm^3 (3 × 300 cm^3). Warstwę eterową suszy się, eter oddestylowuje, a pozostałość poddaje krystalizacji (tab. 6.7).

Bibliografia

1. Tarnopolskij J. I., Bielow W. N., *Zh. Org. Khim.* **1**, 595 (1965).
2. Tarnopolskij J. I., Denisowicz L. I., Golikow A. A., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **5**, 620 (1970).
3. Price C. C., *Org. Reactions*, **3**, 1 (1946).
4. Toussaint N. F., Henion G. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1145 (1940).
5. Norris J. F., Rubinstein D., *J. Am. Chm. Soc.*, **61**, 1163 (1939).
6. Norris J. F., Ingraham J. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1421 (1938).
7. Gore P. H., *Chem. Rev.*, **55**, 229 (1955).
8. Baddeley G., Voss D., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 418.
9. McDuffie H. F., Dougherty G., *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 297 (1942).
10. Crounse N. N., *Org. Reactions*, **5**, 290 (1949).
11. Truce W. E., *Org. Reactions*, **9**, 37 (1957).
12. Minkin W. I., Dorofiejenko G. N., *Usp. Khim.*, **29**, 1301 (1960).
13. Schmidle C. J., Barnett P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3209 (1956).
14. Duff J. C., *J. Chem. Soc.*, **1941**, 547.
15. Duff J. C., *J. Chem. Soc.*, **1945**, 276.
16. Whaley W. M., Govindachari T. R., *Org. Reactions*, **6**, 74 (1951).
17. Whaley W. M., Govidanchari T. R., *Org. Reactions*, **6**, 151 (1951).
18. Gensler W. J., *Org. Reactions*, **6**, 191 (1951).
19. Robinson G. M., Robinson R., *Chem. Rev.*, 63, 373 (1963).
20. Kelly A. H., McLeod D. H., Parrick J., *Can. J. Chem.*, **43**, 296 (1965).
21. Jachontow L. F., Marszalkin M. F., Anisimowa O. S., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1972**, 508.
22. Chiess R. W., Grieder A., *Tetrahedron Letters*, **25**, 2097 (1967).
23. Carlin R. B., Larson G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 934 (1957).
24. Pausacker K. H., Schubert C. J., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1814.
25. McLean I. McLean S. Read R. I., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2519.
26. Robinson R., *Chem. Rev.*, 69, 227 (1969).
27. Grandbeeg I. I., Sorokin W. I., *Usp. Khim.*, **43**, 266 (1974).

28. Hansen H. J., Sutter B., Schmid H., *Helv. Chim. Acta*, **51**, 828 (1968).
29. Philips R. R., *Org. Reactions*, **10**, 143 (1959).
30. Palmer M. H., McIntyre P. S., *J. Chem. Sac., B*, **1969**, 446.
31. Illy H., Inderburk C., *J. Org. Chem.*, **33**, 4285 (1968).
32. Hickinbotton W. J., „Chemistry of Organic Compounds", IIIA, Amsterdam–Houston–New York 1954.
33. Sykes P., „Badania mechanizmów reakcji organicznych", PWN, Warszawa 1975.
34. Ingold C. K., „Structure and Mechanism in Organic Chemistry", New York 1953.
35. Brown H. C., Bonner W. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 605 (1954).
36. Touster O., *Org. Reactions*, 7, 327 (1953).
37. Djerassi C., *Chem. Rev.*, **48**, 271 (1948).
38. Cope A. C., *Org. Reactions*, **11**, 317 (1960).
39. De Puy C. H., King R. W., *Chem. Rev.*, **60**, 451 (1960).
40. Nes G. R., *Org. Reactions*, **12**, 57 (1961).
41. Cope A. C., Le Bel N. A., Lee H. H., Moore W. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4720 (1957).
42. Blicke F. F., *Org. Reactions*, **1**, 303 (1942).

Rozdział 7

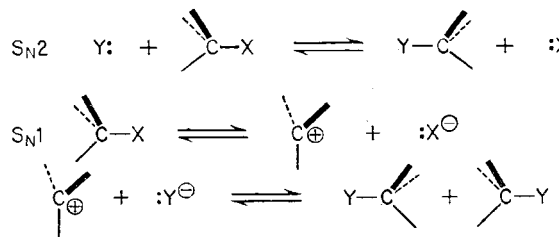
WIĄZANIE WĘGIEL—HALOGEN

7.1. Reaktywność wiązania węgiel–halogen 353
7.2. Reakcje podstawienia nukleofilowego 354
7.3. Budowa halogenków a ich reaktywność w reakcjach podstawienia nukleofilowego 355
7.4. Reakcje eliminacji 356
7.5. Reakcje wiązania węgiel–halogen w ujęciu teorii twardych i miękkich kwasów i zasad 356
7.6. Halogenki alkilowe. Zastosowanie do syntez 357 7.6.1. Otrzymywanie cyjanków alkilowych 360. 7.6.2. Otrzymywanie tiocyjanianów alkilowych 361. 7.6.3. Otrzymywanie tioli 362. 7.6.4. Otrzymywanie sulfidów 363. 7.6.5. Otrzymywanie nitroalkanów 363. 7.6.6. Otrzymywanie eterów alifatycznych metodą Williamsona 364. 7.6.7. Otrzymywanie eterów aromatyczno-alifatycznych metodą Williamsona 365. 7.6.8. Otrzymywanie jodków z chlorków alkilowych 366. 7.6.9. Otrzymywanie aldehydów (reakcja Sommeleta) 366. 7.6.10. Otrzymywanie aldehydów w reakcji z sulfotlenkiem dimetylowym 367
7.7. Halogenki benzylowe. Zastosowanie do syntez 367 7.7.1. Otrzymywanie cyjanku benzylu 368. 7.7.2. Otrzymywanie alkoholu benzylowego 368. 7.7.3. Otrzymywanie aldehydu benzoesowego 368. 7.7.4. Otrzymywanie trifenylometanolu 369
7.8. Kwasy α-chlorowcokarboksylowe. Zastosowanie do syntez 369 7.8.1. Otrzymywanie kwasów aryloksyoctowych 369
7.9. Nitrochlorobenzeny. Zastosowanie do syntez 370 7.9.1. Otrzymywanie 2,4-dinitrofenolu 371. 7.9.2. Otrzymywanie 2,4-dinitrojodobenzenu 371. 7.9.3. Otrzymywanie 2,4-dinitroaniliny 371. 7.9.4. Otrzymywanie 2,4-dinitrofenylohydrazyny 372
7.10. Chlorki kwasowe. Zastosowanie do syntez 372 7.10.1. Ogólna metoda benzoilowania fenoli i amin aromatycznych (metoda Schottena–Baumanna) 373. 7.10.2. Otrzymywanie amidów pierwszorzędowych 373
7.11. Redukcja jodków alkilowych. Zastosowanie w procesie redukcji alkoholi 374 7.11.1. Otrzymywanie węglowodorów przez redukcję arylodialkilokarbinoli 375. 7.11.2. Otrzymywanie kwasu difenylooctowego 375
Bibliografia 376

7.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA WĘGIEL-HALOGEN

Energia wiązania C—X (X = Cl, Br, I) zmienia się w zależności od rodzaju chlorowca i maleje w kolejności: C—Cl > C—Br > C—I (patrz także tab. 18.1), przy czym wiązanie C—Cl jest nieco słabsze od wiązań C—C i C—O. Biorąc pod uwagę polaryzację wiązania C—X, łatwo zrozumieć dużą reaktywność pochodnych chlorowcowych i ich szerokie zastosowanie w syntezie organicznej. Ogólnie, reaktywność wiązania C—X, w zależności od rodzaju chlorowca, rośnie według następującej kolejności: C—Cl < C—Br < C—I. Zależy ona także od rzędowości związku i dla tego samego X zmienia się w szeregu: trzeciorzędowy > drugorzędowy > pierwszorzędowy. Odstępstwa od wymienionych zasad będą omówione oddzielnie.

7.2. REAKCJE PODSTAWIENIA NUKLEOFILOWEGO



Zależnie od mechanizmu reakcje podstawienia nukleofilowego zalicza się do reakcji dysocjatywnych (S_N1) lub do reakcji izochronicznych (S_N2). Atak czynnika nukleofilowego na elektrofilowe centrum reakcji następuje albo po utworzeniu karbokationu (S_N1), albo jest zsynchronizowany w czasie z procesem odrywania grupy opuszczającej (S_N2). Jeżeli w procesie zachodzą przypadki skrajne, wyłącznie S_N2 lub S_N1, to różny jest wynik stereochemiczny procesu. W reakcji S_N1 dochodzi do racemizacji, a proces S_N2 przebiega z inwersją konfiguracji. Mechanizm reakcji podstawienia zależy od charakteru grupy alkilowej.

Szybkość reakcji S_N2 maleje ze wzrostem rzędowości halogenku, natomiast szybkość reakcji S_N1 rośnie ze wzrostem rzędowości halogenku:

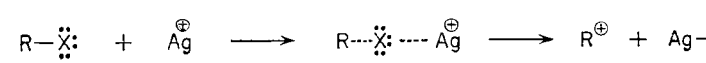
rośnie szybkość reakcji S_N2 ←

pierwszorzędowy — drugorzędowy — trzeciorzędowy

→ rośnie szybkość reakcji S_N1

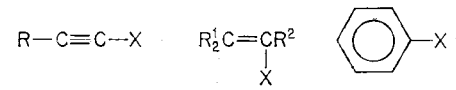
Szybkość reakcji S_N2 zależy także od nukleofilowości odczynnika, która nie zawsze odpowiada jego zasadowości. Szereg o malejącej nukleofilowości w rozpuszczalnikach polarnych, przedstawia się następująco: $S^{2\ominus} > CN^{\ominus} > I^{\ominus} > NH_3$ i aminy $> RO^{\ominus} \sim$ $\sim HO^{\ominus} > N_3^{\ominus} > Br^{\ominus} > ArO^{\ominus} > Cl^{\ominus} > AcO^{\ominus} \gg H_2O > F^{\ominus}$. Natomiast w rozpuszczalnikach dipolarnych (aprotycznych), kolejność może być odwrócona: $F^{\ominus} > Cl^{\ominus} >$ $> Br^{\ominus} > I^{\ominus}$. Reakcji S_N2 sprzyjają także rozpuszczalniki nukleofilowe, nie mogące tworzyć wiązań wodorowych i źle solwatujące aniony, np.: N,N-dimetyloformamid, N,N-dimetyloacetamid, sulfotlenek dimetylowy, diglim.

W przypadku mechanizmu S_N1, szybkość reakcji zależy w znacznym stopniu od rodzaju rozpuszczalnika, ponieważ czynnikiem decydującym o łatwości tworzenia się jonów jest zdolność jonizująca otoczenia, między innymi rozpuszczalnika. Stąd też reakcje tego typu zachodzą łatwiej w rozpuszczalnikach o charakterze zarówno nukleofilowym jak i elektrofilowym, solwatujących powstałe jony (rozpuszczalniki polarne, protonowe). Należą do nich między innymi: woda, alkohole, amoniak, kwasy karboksylowe. Katalizujący wpływ na reakcję S_N1 wywierają także kwasy Lewisa (odczynniki o charakterze elektrofilowym), jak BF_3, $AlCl_3$, $ZnCl_2$, sole metali ciężkich, które przejściowo tworzą kompleksy ze związkami chlorowcowymi:



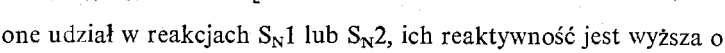
7.3. BUDOWA HALOGENKÓW A ICH REAKTYWNOŚĆ W REAKCJACH PODSTAWIENIA NUKLEOFILOWEGO

Najmniej reaktywnymi związkami w reakcjach podstawienia nukleofilowego są *halogenki alkinowe*, *halogenki typu winylowego* i *halogenki arylowe*:

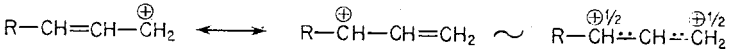


Stosunkowo duża moc wiązania C—X i niska polaryzacja są przyczyną osłabienia reaktywności halogenków alkinowych. Halogenki winylowe mogą podlegać powolnej eliminacji typu E2, w wyniku której powstają alkiny. Aromatyczne podstawienie nukleofilowe przebiega według odrębnego mechanizmu, a szybkość reakcji jest na ogół bardzo mała. W przypadku związków typu Ar—X podstawniki wywołujące efekty $-I$ i $-M$ sprzyjają podstawieniu nukleofilowemu, a ich wpływ jest największy w pozycjach *o*- i *p*- i maleje w kolejności: $-\overset{\oplus}{N}\equiv N$ > —NO > $-NO_2$ > —C≡N > —CHO > —CO—R > > —Cl. Natomiast łatwość wymiany chlorowca maleje w szeregu: —F > —Cl > —Br > > —I.

Halogenki allilowe mogą reagować specyficznie według mechanizmu S_N2':

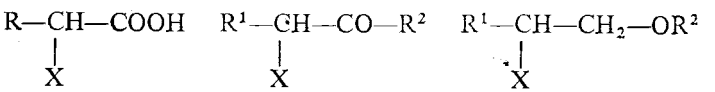


Jeżeli biorą one udział w reakcjach S_N1 lub S_N2, ich reaktywność jest wyższa od reaktywności innych halogenków alkilowych. Reakcji S_N1 prawie zawsze towarzyszy przegrupowanie, ponieważ powstający karbokation allilowy wykazuje znaczną delokalizację elektronów, co można zapisać następująco:

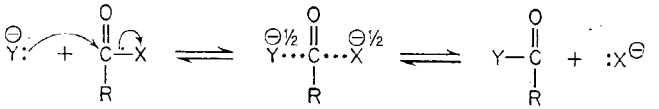


Podobną aktywność wykazują związki z wiązaniem potrójnym R—C≡C—CH_2X oraz *halogenki typu benzylowego* Ar—CH_2—X, Ar—CHX_2 i Ar—CX_3, w których potrójne wiązanie lub pierścień aromatyczny odgrywa analogiczną rolę (delokalizacja ładunku) jak wiązanie podwójne w halogenkach allilowych.

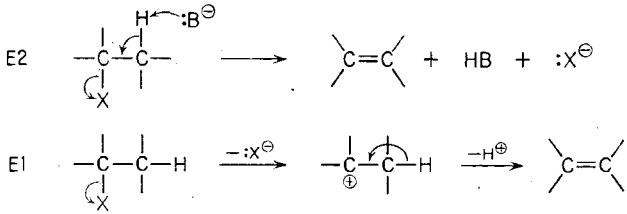
Obecność atomów elektronoakceptorowych przy atomie węgla α halogenków także zwiększa reaktywność wiązania C—X, czego przykładem mogą być α-chlorowcokwasy, α-chlorowcoketony, α-chlorowcoetery itp.:



Oprócz wymienionych grup związków, dużą reaktywnością w reakcjach podstawienia odznaczają się chlorki kwasowe, posiadające ubogi w elektrony atom węgla grupy karbonylowej:



7.4. REAKCJE ELIMINACJI



Eliminacja zachodzi wobec silnych odczynników zasadowych, których skuteczność maleje w szeregu: $NH_2^{\ominus} > RO^{\ominus} > HO^{\ominus} > AcO^{\ominus}$, przy czym reakcji sprzyjają zasady duże objętościowo. Produktami są zazwyczaj alkeny najbardziej rozgałęzione (*reguła Zajcewa*).

Istotny wpływ na budowę tworzącego się produktu reakcji eliminacji E2 wywiera zarówno budowa substratu, jak i budowa zasady. W przypadku dużego zatłoczenia przestrzennego — utrudnienie dostępu zasady do „wewnętrznego" atomu wodoru (przeszkoda steryczna) — jak i dużej objętościowo zasady, głównym produktem eliminacji jest alken najmniej rozgałęziony (*reguła Hofmanna*).

Reakcja eliminacji według mechanizmu E1 zachodzi wówczas, gdy jako rozpuszczalnika użyje się związku o charakterze nukleofilowym i solwatującym (podrozdz. 7.2), na przykład podczas solwolizy. Szybkość reakcji E1 zależy od rodzaju chlorowca i rzędowości substratu, podobnie jak w przypadku reakcji E2 (R—I > R—Br > R—Cl, trzeciorzędowy > drugorzędowy > pierwszorzędowy). Istotną cechą, różniącą reakcję E1 od reakcji E2, jest zdolność do przegrupowywania się powstającego początkowo karbokationu. Produktami eliminacji według mechanizmu E1 są zazwyczaj alkeny najbardziej rozgałęzione (reguła Zajcewa). Czynniki steryczne nie odgrywają w tym przypadku istotnej roli.

Stereochemia reakcji eliminacji

Reakcje eliminacji według mechanizmu E2 zachodzą najłatwiej wówczas, gdy grupy podlegające eliminacji zajmują położenie *trans* (*reakcja stereospecyficzna*), a w przypadku związków cyklicznych położenie *trans*-diaksjalne. Jeżeli w związkach cyklicznych podstawniki te zajmują położenie *trans*-diekwatorialne lub *cis*, to reakcje E2 zachodzą bardzo słabo, bądź wcale nie przebiegają.

Reakcja E1 jest możliwa zawsze i nie jest reakcją stereospecyficzną.

7.5. REAKCJE WIĄZANIA WĘGIEL–HALOGEN W UJĘCIU TEORII TWARDYCH I MIĘKKICH KWASÓW I ZASAD

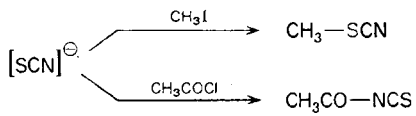
Interpretacje i przewidywania reakcji w chemii organicznej były do niedawna często komplikowane mnogością efektów elektronowych, sterycznych i innych. W roku 1963 Pearson zunifikował pojęcia, w wyniku czego można łatwo przewidywać reaktywność chemiczną,

Tabela 7.1

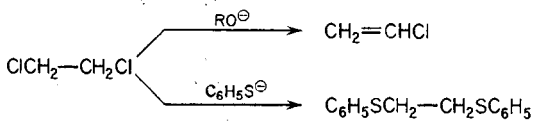
Klasyfikacja kwasów i zasad Lewisa

Twardość	Kwasy	Zasady
Twarde	$H^{\oplus}$, $Li^{\oplus}$, $Na^{\oplus}$, $K^{\oplus}$, $Ca^{2\oplus}$, BF_3, $AlCl_3$, SO_3, $RCO^{\oplus}$, CO_2	H_2O, $HO^{\ominus}$, $F^{\ominus}$, $CH_3COO^{\ominus}$, $SO_4^{2\ominus}$, $ClO_4^{\ominus}$, ROH, $RO^{\ominus}$, R_2O, NH_3, RNH_2, N_2H_4
Graniczne	$Cu^{2\oplus}$, $Zn^{2\oplus}$, $C_6H_5^{\oplus}$, SO_2, $R_3C^{\oplus}$	$C_6H_5NH_2$, C_5H_5N, $N_3^{\ominus}$, $Cl^{\ominus}$, $Br^{\ominus}$, $NO_2^{\ominus}$, $SO_3^{2\ominus}$
Miękkie	$Cu^{\oplus}$, BH_3, $I^{\oplus}$, $Br^{\oplus}$, $HO^{\oplus}$, I_2, Br_2, O, Cl, Br, I, N, $RO^{\cdot}$, $RO_2^{\cdot}$, karbeny	R_2S, RSH, $RS^{\ominus}$, $I^{\ominus}$, $SCN^{\ominus}$, R_3P, $CN^{\ominus}$, RNC, CO, C_2H_4, C_6H_6, $H^{\ominus}$, $R^{\ominus}$

selektywność, jak też trwałość związków. Atomy, cząsteczki, jony i wolne rodniki zostały sklasyfikowane jako *twarde* i *miękkie kwasy* i *zasady Lewisa* (tab. 7.1). W oparciu o tę klasyfikację wprowadzono *reguły trwałości związków i kompleksów* oraz *reguły selekcji* [1, 2]. Przykładem ilustrującym zastosowanie teorii HSAB (ang. *Hard Soft Acid Bases*) może być reakcja ambidentnego anionu tiocyjanianowego z jodkiem metylu lub chlorkiem acetylu:



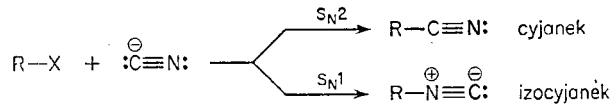
Miękki zasadowy atom siarki reaguje z miękkim kwasem — $CH_3^{\oplus}$, natomiast twardy kwas — $CH_3CO^{\oplus}$ tworzy trwalsze wiązanie z twardym zasadowym atomem azotu. Innym przykładem, obrazującym wpływ rodzaju zasady na przebieg reakcji (podstawienie lub eliminacja), może być traktowanie 1,2-dichloroetanu alkoholanem lub tiolanem:



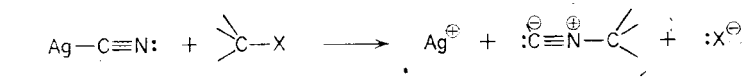
W pierwszym przypadku, twarda zasada — $RO^{\ominus}$ reaguje z twardym kwasem — $H^{\oplus}$ (*reakcja eliminacji*). W drugim zaś, miękka zasada — $RS^{\ominus}$ reaguje z miękkim centrum nukleofilowym — atomem węgla (*reakcja podstawienia*).

7.6. HALOGENKI ALKILOWE. ZASTOSOWANIE DO SYNTEZ

Halogenki alkilowe stanowią dogodne substraty do syntez wielu klas związków organicznych. W reakcji z cyjankami metali [3–6] powstają cyjanki alkilowe i izocyjanki, zgodnie z dwiema możliwymi drogami reakcji anionu cyjankowego:



Jeżeli reakcję cyjanków metali alkalicznych prowadzi się w mieszaninie alkohol–woda, to najlepsze wydajności cyjanków alkilowych uzyskuje się w przypadku halogenków pierwszorzędowych, niższe — drugorzędowych, natomiast halogenki trzeciorzędowe dają izocyjanki. Także w reakcji cyjanku srebrowego w rozpuszczalnikach polarnych powstają głównie izocjanki, w myśl reakcji:



Podobnie reagują inne alifatyczne związki chlorowcowe, jak np.: chlorowcoetery, chlorowcoalkohole itp. Jako rozpuszczalnik w reakcjach otrzymywania cyjanków alkilowych może być także stosowany sulfotlenek dimetylowy (DMSO).

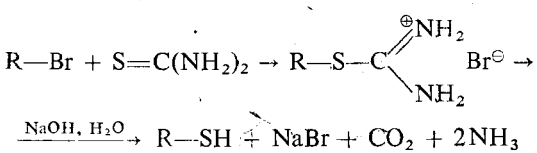
Tiocyjaniany alkilowe otrzymuje się z najlepszymi wydajnościami w wyniku reakcji bromków alkilowych z tiocyjanianem sodowym lub potasowym:

$$R{-}X + KSCN \rightarrow R{-}SCN + KX$$

X = Br

Tiole można otrzymywać przez działanie wodorosiarczku sodowego na bromek alkilowy w roztworze etanolowym, bądź poprzez sole S-alkiloizotiouroniowe i ich hydrolizę, przy czym ta druga metoda jest dogodniejsza:

$$R{-}Br + NaSH \rightarrow R{-}SH + NaBr$$



Tiole można otrzymywać przez działanie wodorosiarczku sodowego na bromek alkilowy w roztworze etanolowym, bądź poprzez sole S-alkiloizotiouroniowe i ich hydrolizę, przy czym ta druga metoda jest dogodniejsza:

$$R{-}Br + NaSH \rightarrow R{-}SH + NaBr$$

W reakcji halogenku z wodorosiarczkiem sodowym, wskutek ataku anionu tiolanowego na cząsteczkę nieprzereagowanego halogenku alkilowego, powstaje jako produkt uboczny symetryczny sulfid:

$$R{-}SH + NaSH \rightleftharpoons R{-}SNa + H_2S$$

$$R{-}Br + RS^{\ominus} \rightarrow R_2S + Br^{\ominus}$$

Zasadowy anion $RS^{\ominus}$ może także powodować powstawanie alkenu w reakcji eliminacji.

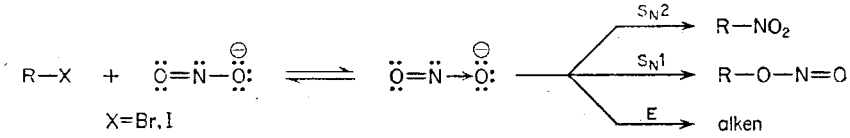
W podobnej reakcji, z siarczkiem sodowym uwodnionym lub bezwodnym, prowadzonej w alkoholu otrzymuje się symetryczne sulfidy alkilowe:

$$2R{-}Br + Na_2S \rightarrow R_2S + 2\,NaBr$$

Należy przy tym zwrócić uwagę na możliwość zajścia reakcji ubocznej, jaką jest powstawanie trzeciorzędowej soli sulfoniowej:

$$R_2S + R{-}Br \rightarrow R_3S^{\oplus}Br^{\ominus}$$

Dość złożony przebieg ma reakcja halogenków alkilowych z azotynami metali, w której mogą powstawać nitroalkany, azotyny alkilowe lub alkeny, w zależności od rodzaju reagentów i rozpuszczalnika:



W przypadku stosowania azotynu srebrowego w rozpuszczalniku niepolarnym (heksan, benzen, eter) halogenki pierwszorzędowe tworzą głównie nitroalkany, halogenki drugorzędowe — niewielką ilość nitroalkanu i przeważającą azotynu alkilowego, halogenki trzeciorzędowe ulegają reakcji eliminacji. Reakcję z azotynem sodowym prowadzi się w rozpuszczalniku polarnym (sulfotlenek dimetylowy, N,N-dimetyloformamid).

Synteza eterów alifatycznych i alifatyczno-aromatycznych *metodą Williamsona* ogranicza się do halogenków pierwszo- i częściowo drugorzędowych, ponieważ halogenki drugo- i trzeciorzędowe ulegają reakcji eliminacji pod wpływem anionów alkoholanowych:

$$R—OH + Na \rightarrow R—ONa + 1/2\,H_2$$

$$Ar—OH + RONa \rightarrow Ar—ONa + ROH$$

$$R^1—X + R^2—ONa(Ar—ONa) \rightarrow R^1—O—R^2(R^1—O—Ar) + NaX$$

$$X = Br,\ I$$

Etery alkilowo-arylowe można także otrzymać w wyniku reakcji halogenku alkilowego z fenolem wobec bezwodnego węglanu potasowego lub sodowego we wrzącym acetonie:

$$R—X + Ar—OH + K_2CO_3 \rightarrow R—O—Ar + KX + KHCO_3$$

Atom chlorowca w halogenku alkilowym może być wymieniony na inny atom chlorowca. Reakcję tę, zwaną *reakcją Finkelsteina*, stosuje się do otrzymywania jodków oraz fluorków alkilowych. Jodki alkilowe otrzymuje się w reakcji jodku sodowego z odpowiednim halogenkiem we wrzącym acetonie, gdyż wydzielanie się nierozpuszczalnego chlorku lub bromku sodowego powoduje przesuwanie równowagi reakcji w prawo:

$$R—X + NaI \rightleftarrows R—I + NaX$$

$$X = Cl,\ Br$$

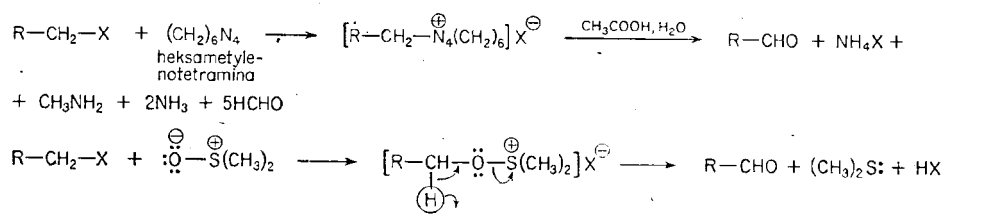
Analogiczną wymianę można przeprowadzić w α-chlorowcokwasach.

Fluorki alkilowe otrzymuje się ze średnią wydajnością (25–40%) z jodków lub bromków alkilowych, przez działanie bezwodnym fluorkiem potasowym w suchym glikolu etylenowym w podwyższonej temperaturze. (Małe ilości alkenów powstające ubocznie w tej reakcji można usunąć przez wytrząsanie z wodnym roztworem bromu w bromku potasowym.)

$$R—X + KF \rightarrow R—F + KX$$

$$X = I,\ Br$$

Połączenie reakcji podstawienia z dotlenieniem na dalszym etapie wykorzystywane jest do syntezy aldehydów z reaktywnych halogenków alkilowych (jodki, bromki). Syntezę tę można przeprowadzić stosując metodę Sommeleta lub reakcję z sulfotlenkiem dimetylowym wobec wodorowęglanu sodowego:



7.6.1. Otrzymywanie cyjanków alkilowych

Uwaga! Praca z cyjankami! Należy zachować szczególną ostrożność. Syntezę wykonuje się pod sprawnym wyciągiem! Uwaga ta dotyczy wszystkich reakcji prowadzonych z cyjankami.

$$R—Br + NaCN \rightarrow R—CN + NaBr$$

$$Br—(CH_2)_n—Br + 2\,NaCN \rightarrow NC—(CH_2)_n—CN + 2\,NaBr$$

Metoda A. W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 50 g (ok. 1 mol) suchego, sproszkowanego cyjanku sodowego i 65 cm^3 wody. Po włączeniu mieszadła kolbę ogrzewa się na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia cyjanku. Następnie z wkraplacza dodaje się roztwór 0,8 mola cząsteczek odpowiedniego bromku alkilowego w 500 cm^3 metanolu i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 20–25 h. Po ochłodzeniu odsącza się wytworzony bromek sodowy i przemywa 50 cm^3 metanolu. Połączone przesącze przenosi się do aparatury destylacyjnej ze sprawną kolumną. Metanol oddestylowuje się powoli w temperaturze poniżej 70°C, po czym destyluje frakcję surowego cyjanku. Pozostałość w kolbie chłodzi się, rozpuszcza w wodzie i wylewa pod wyciągiem! Surowy cyjanek alkilowy wytrząsa się dwukrotnie ze stężonym kwasem solnym, biorąc go w ilości dwukrotnie mniejszej od objętości cyjanku, oddziela warstwę organiczną, po czym przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie nasyconym roztworem chlorku sodowego. Warstwę organiczną następnie osusza się bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje.

Metoda B. W kolbie kulistej, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną, termometr i wkraplacz, umieszcza się 50 g (ok. 1 mol) suchego cyjanku sodowego i 250 cm^3 sulfotlenku dimetylowego (DMSO, osuszony wodorkiem wapniowym i przedestylowany bezpośrednio przed użyciem). Mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej do temp. 90°C i usuwa ogrzewanie, po czym, mieszając, wkrapla powoli 0,8 mola cząsteczek odpowiedniego chlorku alkilowego. Szybkość wkraplania powinna być tak dobrana, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 160°C. Po dodaniu całej ilości chlorku, co trwa około 20 min, zawartość kolby miesza się jeszcze przez 20 min. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do 800 cm^3 wody. Produkt ekstrahuje się chloroformem lub eterem pięciokrotnie, porcjami po 150 cm^3. Połączone ekstrakty przemywa się kilkakrotnie nasyconym roztworem chlorku sodowego, osusza bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Surowy cyjanek destyluje się znad pięciotlenku fosforu. Pierwszorzędowe chlorki alkilowe dają cyjanki z wydajnością 80–90%, natomiast drugorzędowe — 55–65%.

Metoda C. W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 50 g (ok. 1 mol) cyjanku sodowego i 52 cm^3 wody. Mieszając, ogrzewa się do całkowitego rozpuszczenia cyjanku, po czym powoli w ciągu 20–25 min dodaje się z wkraplacza roztwór 0,42 mola cząsteczek odpowiedniego α, ω-dibromoalkanu w 180 cm^3 etanolu. Zawartość kolby utrzymuje się w temperaturze wrzenia przez 20–25 min. Następnie wymienia się chłodnicę zwrotną na chłodnicę Liebiga i powoli oddestylowuje etanol. Do pozostałości w kolbie dodaje się 100 cm^3 eteru oraz niewielką ilość wody w celu wyekstra-

Tabela 7.2

Otrzymywanie cyjanków alkilowych

Substrat	Produkt			
	metoda	nazwa	t.wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
1-Bromobutan	A	cyjanek butylu	139–141/1013	67
	B			85
1-Bromopentan	A	cyjanek pentylu	79–81/66	71
	B			90
1-Bromoheksan	A	cyjanek heksylu	94–96/66	73
	B			85
1,3-Dibromopropan	C	cyjanek trimetylenu	139–141/10	76
1,4-Dibromobutan	C	cyjanek tetrametylenu	180–182/27	75
1,5-Dibromopentan	C	cyjanek pentametylenu	168–170/20	75
1,6-Dibromoheksan	C	cyjanek heksametylenu	178–180/20	75

howania produktu. Warstwę wodną poddaje się dodatkowo czterokrotnej ekstrakcji, biorąc po 100 cm^3 eteru. Połączone ekstrakty przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego i osusza bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pod normalnym ciśnieniem, surowy cyjanek destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność reakcji wynosi około 75% (tab. 7.2).

7.6.2. Otrzymywanie tiocyjanianów alkilowych

$$R—Br + KSCN \rightarrow R—SCN + KBr$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 97 g (1 mol) tiocyjanianu potasowego i 250 cm^3 etanolu. Mieszając, zawartość kolby doprowadza się do wrzenia, po czym z wkraplacza dodaje 0,9 mola cząsteczek odpowiedniego bromku alkilowego. Ogrzewanie w temperaturze wrzenia kontynuuje się przez 5–6 h.

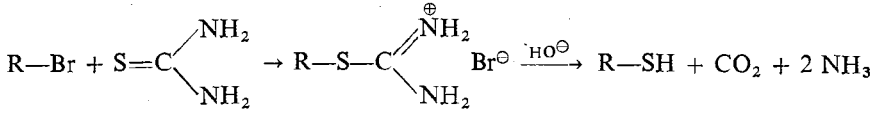
Tabela 7.3

Otrzymywanie tiocyjanianów alkilowych

Substrat	Produkt		
	nazwa	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
1-Bromopropan	tiocyjanian propylu	164–166	77
1-Bromobutan	tiocyjanian butylu	183–184	83

Mieszaninę chłodzi się, odsącza wytworzony osad i przemywa 50 cm^3 etanolu. Przesącz destyluje się przez sprawną kolumnę w celu usunięcia etanolu, a pozostałość, po dodaniu 100 cm^3 wody, ekstrahuje pięcioma porcjami, po 50 cm^3, eteru. Połączone ekstrakty przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, osusza bezwodnym siarczanem sodowym, po czym destyluje przez sprawną kolumnę, odbierając określoną frakcję (tab. 7.3).

7.6.3. Otrzymywanie tioli



Otrzymywanie soli S-alkiloizotiouroniowych. W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 76 g (1 mol) tiomocznika, 50 cm³ wody i 0,9 mola cząsteczek odpowiedniego bromku alkilowego† (reakcję należy prowadzić pod sprawnie działającym wyciągiem, ze względu na nieprzyjemny zapach lotnych tioli). Mieszając, zawartość kolby utrzymuje się w temperaturze wrzenia przez 3 h. Po oziębieniu krystalizuje sól S-alkiloizotiouroniowa, którą można odsączyć i suszyć na powietrzu, bądź bez wyodrębniania poddać alkalicznej hydrolizie do tiolu.

Hydroliza alkaliczna i wydzielanie tiolu. Do kolby, zawierającej sól otrzymaną w poprzedniej reakcji, dodaje się z wkraplacza roztwór 72 g (1,8 mola) wodorotlenku sodowego w 700 cm³ wody i powoli, ogrzewa. Hydrolizę prowadzi się przez 2 h w temperaturze wrzenia, po czym mieszaninę chłodzi się, przenosi do rozdzielacza i oddziela górną warstwę surowego tiolu. Warstwę wodną zakwasza się ochłodzonym roztworem 17 cm³ stężonego

Tabela 7.4

Otrzymywanie tioli

Substrat	Produkt		
	nazwa	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
Bromoetan	etanotiol	35–36	48
1-Bromopropan	1-propanotiol	66–67	52
2-Bromopropan	2-propanotiol	51–52	39
1-Bromobutan	1-butanotiol	97–99	69
2-Bromobutan	2-butanotiol	84–86	58
1-Bromo-2-metylopropan	2-metylo-1-propanotiol	87–88	52
1-Bromopentan	1-pentanotiol	124–125	73
1-Bromoheksan	1-heksanotiol	150–152	78
1-Bromoheptan	1-heptanotiol	175–176	80
1-Bromooktan	1-oktanotiol	198–200	80
1-Bromodekan	1-dekanotiol	96–97/7 hPa	78
Bromofenylometan	fenylometanotiol	193–195	83

kwasu siarkowego w 120 cm³ wody, w celu wydzielenia pozostałej ilości tiolu. Ekstrahuje się go dwiema porcjami, po 100 cm³, eteru††. Ekstrakty łączy się z surowym tiolem, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, osusza bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje przez sprawną kolumnę††† (tab. 7.4).

† W przypadku otrzymywania dimerkaptoalkanów, do reakcji bierze się 0,45 mola cząsteczek dibromoalkanu.

†† Niskowrzących tioli nie ekstrahuje się eterem, lecz po zakwaszeniu wysala się je chlorkiem sodowym.

††† Destylację wysokowrzących tioli należy prowadzić w atmosferze azotu.

7.6.4. Otrzymywanie sulfidów

$$2\ R{-}Br + Na_2S \rightarrow R_2S + 2\ NaBr$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 300 g (1,25 mola) dziewięciowodnego siarczku sodowego i 300 cm^3 etanolu. Mieszaninę ogrzewa się powoli do wrzenia, intensywnie mieszając, po czym dodaje się z wkraplacza 1 mol cząsteczek odpowiedniego bromku alkilowego i ogrzewa przez dalsze 6 h. Po ochłodzeniu zawartość kolby wylewa się do około 1 dm^3 wody, oddziela górną warstwę surowego sulfidu, a warstwę wodną ekstrahuje trzykrotnie eterem, porcjami po 100 cm^3. Eterowe ekstrakty łączy się z surowym sulfidem, przenosi do rozdzielacza, przemywa trzema porcjami, po 50 cm^3, 10%-owego wodorotlenku sodowego i na koniec nasyconym roztworem chlorku sodowego, do odczynu obojętnego. Warstwę organiczną osusza się bezwodnym chlorkiem wapniowym i poddaje destylacji. Dodatkowe oczyszczanie prowadzi się destylując sulfid znad sodu. Sulfidy, będące ciałami stałymi, wyodrębnia się przez wylanie zawartości kolby do wody z lodem, odsączenie i krystalizację. Wydajność reakcji wynosi od 60 do 80% (tab. 7.5).

Tabela 7.5

Otrzymywanie sulfidów

Substrat	Produkt			
	nazwa	t. wrz. [°C/hPa]	t.t. [°C]	wyd. [%]
Bromoetan	etylotioetan	90–91/1013	—	60
1-Bromopropan	1-(propylotio)propan	141–143/1013	—	70
1-Bromobutan	1-(butylotio)butan	74–75/13	—	72
1-Bromoheksan	1-(heksylotio)heksan	113–114/7	—	75
Chlorofenylometan	fenylo-benzylotiometan †	—	50–51	80

† Krystalizacja z wody z dodatkiem węgla aktywnego.

7.6.5. Otrzymywanie nitroalkanów

$$R{-}I + AgNO_2 \rightarrow R{-}NO_2 + R{-}ONO + AgI$$

W kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 92,5 g (0,6 mola) bezwodnego azotynu srebrowego, 200 cm^3 absolutnego eteru† i 0,5 mola cząsteczek odpowiedniego jodku alkilowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 10 h, po czym chłodzi i dekantuje eterowy roztwór. Osad zawarty w kolbie przemywa się niewielką porcją absolutnego eteru, dołącza do uprzednio zdekantowanego roztworu i frakcjonuje przez sprawną kolumnę. Najpierw destyluje azotyn alkilowy a następnie nitroalkan. Wydajność reakcji wynosi 35–40% (tab. 7.6).

† W przypadku stosowania bromków alkilowych eteru nie dodaje się; reagującą mieszaninę należy często wstrząsać. Po przeprowadzeniu reakcji nitroalkan wymywa się eterem przez dekantację.

Tabela 7.6

Otrzymywanie nitroalkanów

Substrat	Produkt		
	nazwa	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
2-Jodopropan	2-nitropropan	117–119/1013	37
1-Jodobutan	1-nitrobutan	149–151/1013	38
1-Jodoheksan	1-nitroheksan	190–192/1013 80-82/20	36
1-Jodooktan	1-nitrooktan	110-112/20	36

7.6.6. Otrzymywanie eterów alifatycznych metodą Williamsona

$$R^1—X + R^2—ONa \rightarrow R^1—O—R^2 + NaX$$

$$X = Br, I$$

Do kolby, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i mieszadło, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, wlewa się 4,8 mola cząsteczek odpowiedniego alkoholu absolutnego i dodaje małymi porcjami 23 g (1 mol atomów) sodu. Jeżeli reakcja przebiega zbyt wolno, należy zastosować lekkie ogrzewanie. Po całkowitym przereagowaniu sodu montuje się wkraplacz i, mieszając, dodaje 0,8 mola cząsteczek odpowiedniego jodku lub bromku alkilowego. W przypadku stosowania bromków dodaje się 1 g bezwodnego jodku potasowego, w celu przyspieszenia reakcji. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 5–6 h. Zawartość kolby chłodzi się i, w zależności od użytego alkoholu, odpowiednio wyodrębnia produkt reakcji:

1. Jeżeli użyty alkohol dobrze rozpuszcza się w wodzie (C_1–C_4), to mieszaninę reakcyjną wylewa się do nadmiaru wody, oddziela warstwę surowego eteru, przemywa wodą, nasyconym roztworem chlorku sodowego, osusza bezwodnym chlorkiem wapniowym i destyluje znad sodu.

Tabela 7.7

Otrzymywanie eterów dialkilowych

Substraty		Produkt			
		nazwa	t. wrz. frakcji [°C]	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
1-Butanol	jodometan	1-metoksybutan	65–95	70–71	71
1-Butanol	bromoetan	1-etoksybutan	85–105	90–92	74
1-Pentanol	jodometan	1-metoksypentan	95–110	98–99	70
1-Pentanol	bromoetan	1-etoksypentan	110–130	117–119	72
1-Heksanol	jodometan	1-metoksyheksan	120–140	125–126	70
1-Heksanol	bromoetan	1-etoksyheksan	135–150	142–143	75
Metanol	chlorofenylometan	benzyloksymetan		170–171	79
1-Propanol	1-bromopropan	1-propoksypropan		89–91	78
2-Propanol	2-bromopropan	2-izopropoksypropan		67–68	71
1-Butanol	1-bromobutan	1-butoksybutan		140–142	81

2. W przypadku użycia wyższych alkoholi, słabo rozpuszczalnych w wodzie, aparatury nie demontuje się, lecz przystosowuje do destylacji. W tym celu wypuszcza się wodę z chłodnicy zwrotnej, a jej wylot łączy się z nasadką, chłodnicą Liebiga i odbieralnikiem. Kolbę ogrzewa się i, przy jednoczesnym mieszaniu, oddestylowuje produkt reakcji, aż do osiągnięcia temperatury bliskiej temperaturze wrzenia alkoholu. Destylat zawierający eter i nieco alkoholu poddaje się ponownej destylacji przez sprawną kolumnę, w celu zawężenia temperatury wrzenia odbieranej frakcji. Otrzymany w ten sposób surowy eter ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z sodem, biorąc 5% (wag.) względem eteru, po czym eter oddestylowuje się. Na koniec eter poddaje się destylacji znad niewielkiej ilości sodu, stosując krótką kolumnę, i odbiera odpowiednią frakcję. W trakcie usuwania alkoholu z eteru niezbędne jest czasami kilkakrotne ogrzewanie surowego produktu z sodem. Wydajność reakcji wynosi 70–80% (tab. 7.7).

7.6.7. Otrzymywanie eterów aromatyczno-alifatycznych metodą Williamsona

$$R—X + Ar—ONa \rightarrow Ar—O—R + NaX$$

$$X=I, Br, Cl$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 500 cm^3 absolutnego etanolu. Do kolby wrzuca się małymi porcjami 23 g (1 mol atomów) sodu. Po całkowitym przereagowaniu sodu montuje się wkraplacz i dodaje 1 mol cząsteczek odpowiedniego fenolu, rozpuszczonego w niewielkiej ilości absolutnego etanolu. Zawartość kolby miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 0,5 h, po czym z wkraplacza dodaje się 1 mol cząsteczek jodku lub bromku alkilowego i dalej ogrzewa przez 5–7 h. Następnie, stosując sprawną kolumnę, oddestylowuje się etanol, a pozostałość w kolbie chłodzi się, wlewa do 200 cm^3 5%-owego wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się rozcieńczonym kwasem siar-

Tabela 7.8

Otrzymywanie eterów alkilowo-arylowych

Substraty		Produkt			
		nazwa	t. wrz. [°C/hPa]	t.t. [°C]	wyd. [%]
Fenol	jodometan	metoksybenzen	153–154/1013	—	82
Fenol	bromoetan	etoksybenzen	169–170/1013	—	76
Fenol	1-bromopropan	propoksybenzen	187–189/1013	—	80
			80–81/16		
Fenol	2-bromopropan	izopropoksybenzen	174–177/1013	—	52
Fenol	1-bromobutan	butoksybenzen	86–87/12	—	80
Fenol	chlorofenylometan	benzyloksybenzen		40(EtOH)	80
2-Metylofenol	jodometan	1-metoksy-2-metylobenzen	171–172/1013	—	77
			63–64/19		
3-Metylofenol	jodometan	1-metoksy-3-metylobenzen	176–177/1013	—	79
			64–65/19		
4-Metylofenol	jodometan	1-metoksy-4-metylobenzen	176–177/1013	—	80
			64–65/19		

kowym, wodą do odczynu obojętnego i osusza bezwodnym siarczanem sodowym. Z kolei oddestylowuje się eter i odbiera frakcję zawierającą produkt reakcji. Jeżeli produkt jest ciałem stałym, po usunięciu eteru można go oczyścić przez krystalizację. Wydajność reakcji waha się od 80% (dla niższych eterów fenoli) do 40% (tab. 7.8).

7.6.8. Otrzymywanie jodków z chlorków alkilowych

$$R—Cl + NaI \rightarrow R—I + NaCl$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 120 g (0,8 mola) bezwodnego jodku sodowego i 400 cm^3 bezwodnego, oczyszczonego acetonu. Zawartość kolby miesza się i ogrzewa do wrzenia, po czym z wkraplacza dodaje 0,35 mola cząsteczek odpowiedniego chlorku alkilowego. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze wrzenia przez 18–20 h, po czym chłodzi, wylewa do dużej ilości wody i ekstrahuje eterem (4–5 razy). Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą, osusza bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje eter przez sprawną kolumnę. Surowy jodek alkilowy można stosować do dalszych syntez, bądź oczyścić go przez ponowną destylację. Wydajność reakcji wynosi 75–95%, a w przypadku pierwszorzędowych chlorków alkilowych — 100%.

7.6.9. Otrzymywanie aldehydów (reakcja Sommeleta)

$$R—CH_2—X + (CH_2)_6N_4 \rightarrow R—CH_2(CH_2)_6N_4^{\oplus}X^{\ominus} \xrightarrow{CH_3COOH,\ H_2O} R—CHO$$

$$X = Br,\ I$$

W kolbie umieszcza się 62 g heksametylenotetraminy, 400 cm^3 chloroformu i 0,4 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku alkilowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 10 h i po ochłodzeniu odsącza wytworzony osad soli. Przesącz zatęża się przez oddestylowanie połowy użytego chloroformu i dalej ogrzewa się przez 14 h. Po ochłodzeniu i odsączeniu uzyskuje się dodatkową porcję soli. Wydajność reakcji wynosi 80–90%.

W aparaturze do destylacji z parą wodną umieszcza się 220 cm^3 50%-owego kwasu octowego i podczas przepuszczania pary wodnej wprowadza się małymi porcjami zawiesinę 0,2 mola cząsteczek soli w 280 cm^3 wody (do tego celu używa się wkraplacza z szerokim

Tabela 7.9

Otrzymywanie aldehydów

Substrat	Produkt			
	nazwa	t. wrz. [°C]	wyd. [%]	2,4-DNP†, t.t. [°C]
1-Bromopentan	pentanal	102–104	46	98
1-Bromoheksan	heksanal	128–130	48	104–106
1-Bromoheptan	heptanal	153–155	52	108

† 2,4-DNP = 2,4-dinitrofenylohydrazon.

przelotem). Destylację prowadzi się dotąd, aż destylat przestaje wykazywać dodatnią próbę na aldehyd z octanem semikarbazydu. Destylat przenosi się do rozdzielacza, dodaje 100 cm^3 stężonego kwasu solnego i ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą, roztworem węglanu sodowego i na koniec wodą. Po osuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym oddestylowuje się eter a następnie właściwy produkt. Wydajność reakcji wynosi 40–50% (tab. 7.9).

7.6.10. Otrzymywanie aldehydów w reakcji z sulfotlenkiem dimetylowym [7,8]

$$R{-}CH_2{-}X + \overset{\ominus}{O}{-}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \rightarrow R{-}CHO + (CH_3)_2S + HX$$

$$X = Br, I$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i nasadkę z wyrównywaniem ciśnień, umieszcza się 17,5 g wodorowęglanu sodowego i 130 cm^3 sulfotlenku dimetylowego (DMSO). Do nasadki wlewa się 0,03 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku alkilowego i jej górny koniec łączy z dopływem odtlenionego i osuszonego azotu. Po dokładnym wypełnieniu aparatury azotem zawartość kolby miesza się energicznie i ogrzewa do temp. 150°C. Następnie wkrapla się halogenek alkilowy i po 4 min, od zakończenia wkraplania, przerywa reakcję. Po ochłodzeniu mieszaninę wylewa się do nadmiaru wody i ekstrahuje czterokrotnie eterem, porcjami po 150 cm^3. Połączone ekstrakty przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowuje eter. Wydajność surowego aldehydu wynosi 60–85%. W wyniku destylacji frakcyjnej otrzymuje się czysty produkt z wydajnością około 10% niższą. Całkowitą zawartość aldehydu w surowym produkcie można oznaczyć otrzymując 2,4-dinitrofenylohydrazon, który oczyszcza się chromatograficznie.

Metoda ta nie nadaje się do otrzymywania aldehydów z halogenków wrzących poniżej temp. 145–150°C. Halogenki stałe należy rozpuścić w najmniejszej ilości DMSO. Najlepsze rezultaty otrzymuje się stosując jodki alkilowe i bromki benzylowe. Reakcję stosuje się do otrzymywania aldehydów na małą skalę.

7.7. HALOGENKI BENZYLOWE. ZASTOSOWANIE DO SYNTEZ

Halogenki typu benzylowego odznaczają się większą reaktywnością od halogenków alkilowych, toteż stosowanie wody jako rozpuszczalnika w reakcjach podstawienia może sprzyjać hydrolizie. Reakcje podstawienia prowadzi się zatem znacznie krócej, stosując szybkie dodawanie odpowiedniego halogenku do mieszaniny reakcyjnej. Używa się przeważnie pochodnych chlorowych, jako mniej reaktywnych.

Reakcje hydrolizy wykorzystuje się wówczas, gdy odpowiednie związki chlorowcowe otrzymuje się w prosty sposób i z wysoką wydajnością. W wyniku hydrolizy otrzymuje się alkohole, aldehydy, ketony lub kwasy karboksylowe, w zależności od budowy substratu:

$$Ar—CH_2—X + H_2O \rightarrow Ar—CH_2—OH + HX$$

$$Ar—CHX_2 + H_2O \rightarrow Ar—CHO + 2HX$$

$$Ar—CX_2—R + H_2O \rightarrow Ar—CO—R + 2HX$$

$$Ar—CX_3 + 2H_2O \rightarrow Ar—COOH + 3HX$$

7.7.1. Otrzymywanie cyjanku benzylu

$$C_6H_5—CH_2—Cl + NaCN \rightarrow C_6H_5—CH_2—CN + NaCl$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 40 g (0,8 mola) cyjanku sodowego, 60 cm^3 wody i 200 cm^3 etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia i intensywnie mieszając wprowadza szybko z wkraplacza 63 g (0,5 mola) chlorku benzylu w 50 cm^3 etanolu. Ogrzewanie w temperaturze wrzenia prowadzi się dalej przez 4 h, po czym zawartość kolby chłodzi się, dekantuje ciecz znad osadu, a osad przemywa niewielką ilością etanolu i ponownie dekantuje. Otrzymane przez dekantację roztwory łączy się i oddestylowuje etanol pod normalnym ciśnieniem. Do ochłodzonej pozostałości dodaje się 200 cm^3 eteru, warstwę eterową przenosi do rozdzielacza i przemywa wodą. Po osuszeniu ekstraktu bezwodnym siarczanem magnezowym oddestylowuje się eter, a surowy produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 44 g cyjanku benzylu o t.wrz. 105–108°C/16 hPa. Wydajność reakcji wynosi 75%.

7.7.2. Otrzymywanie alkoholu benzylowego

$$C_6H_5—CH_2—Cl \xrightarrow{Na_2CO_3,\ H_2O} C_6H_5—CH_2OH$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, umieszcza się 500 cm^3 wody, 110 g bezwodnego węglanu sodowego i 126 g (1 mol) świeżo przedestylowanego chlorku benzylu. Wylot chłodnicy łączy się szczelnie wężem gumowym z płuczką napełnioną wodą. Energicznie mieszając, zawartość kolby ogrzewa się w temperaturze wrzenia do zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla w płuczce i jeszcze przez 0,5 h, aby doprowadzić reakcję do końca. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną przenosi się do rozdzielacza i oddziela oleistą warstwę. Warstwę wodną ekstrahuje się niewielką ilością eteru i ekstrakt łączy z surowym produktem. Całość przemywa się kilkakrotnie wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezowym i destyluje przez deflegmator. Odbiera się frakcję wrzącą w temp. 204–205°C lub 97–98°C/19 hPa. Otrzymuje się 77 g alkoholu benzylowego. Wydajność reakcji wynosi 80%.

7.7.3. Otrzymywanie aldehydu benzoesowego

$$C_6H_5—CHCl_2 + H_2O \rightarrow C_6H_5—CHO + 2HCl$$

Do kolby, zaopatrzonej w sprawną chłodnicę zwrotną i mieszadło, wlewa się 400 cm^3 wody, 129 g (0,8 mola) świeżo przedestylowanego chlorku benzylidenu i dodaje 0,5 g chlorku żelazowego. Zawartość kolby, intensywnie mieszając, ogrzewa się powoli na łaźni

wodnej do temp. 100°C. Gdy zacznie wydzielać się chlorowodór, należy przerwać ogrzewanie (reakcja zachodzi burzliwie). Po zakończeniu, ponownie ogrzewa się zawartość kolby przez 1–1,5 h w temp. 100°C, po czym chłodzi i zobojętnia zimnym roztworem węglanu sodowego. Otrzymany produkt destyluje się z parą wodną. Po oddzieleniu wody przemywa się roztworem węglanu sodowego, wodą, osusza bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje. Otrzymuje się 40 g aldehydu benzoesowego o t.wrz. 178–180°C. Wydajność reakcji wynosi 47%.

7.7.4. Otrzymywanie trifenylometanolu

$$(C_6H_5)_3C{-}Cl + H_2O \rightarrow (C_6H_5)_3C{-}OH + HCl$$

W kolbie umieszcza się 28 g (0,1 mola) trifenylochlorometanu i 100 cm³ wody. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia 10–20 min, po czym chłodzi i odsącza wytworzony trifenylometanol. Surowy produkt krystalizuje się z etanolu. Otrzymuje się 24 g czystego trifenylometanolu o t.t. 161–162°C. Wydajność reakcji wynosi 92%.

7.8. KWASY α-CHLOROWCOKARBOKSYLOWE. ZASTOSOWANIE DO SYNTEZ

Znaczna ruchliwość atomu chlorowca w kwasach α-chlorowcokarboksylowych powoduje łatwą jego wymianę na inną grupę funkcyjną. W związku z tym α-chlorowcokwasy stosowane są w syntezach kwasów amino-, cyjano-, nitro- lub alkoksykarboksylowych.

α-Aminokwasy otrzymuje się przez działanie dużego nadmiaru stężonego roztworu amoniaku w obecności węglanu amonowego:

$$R{-}\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + 2NH_3 \rightarrow R{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + NH_4X$$

Otrzymywane z α-chlorowcokwasów kwasy cyjanokarboksylowe

$$R{-}\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + NaCN \rightarrow R{-}\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{CH}}{-}COOH + NaX$$

znajdują szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.

Znacznie mniejsze znaczenie, ze względu na łatwość dekarboksylacji, posiada synteza α-nitrokwasów. Otrzymywanie nitrometanu oparte na tej właściwości opisane jest w **4.4.3.**

7.8.1. Otrzymywanie kwasów aryloksyoctowych

$$Cl{-}CH_2{-}COOH \xrightarrow{NaOH} Cl{-}CH_2{-}COONa \xrightarrow{Ar{-}ONa}$$

$$\rightarrow Ar{-}O{-}CH_2{-}COONa \xrightarrow{H^{\oplus}} Ar{-}O{-}CH_2{-}COOH$$

W kolbie rozpuszcza się 19 g (0,2 mola) odpowiedniego fenolu w 66 cm³ 33%-owego wodorotlenku sodowego (0,74 mola) i dodaje 50 cm³ 50%-owego wodnego roztworu

Tabela 7.10

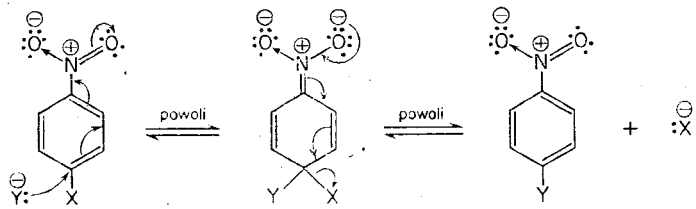
Otrzymywanie kwasów aryloksyoctowych

Substrat	Produkt		
	nazwa	t.t. [°C]	wyd. [%]
Fenol	kwas fenoksyetanowy	97–98	72
2-Metylofenol	kwas (2-metylofenoksy)etanowy	150–151	68
3-Metylofenol	kwas (3-metylofenoksy)etanowy	100–103	70
4-Metylofenol	kwas (4-metylofenoksy)etanowy	137–139	71

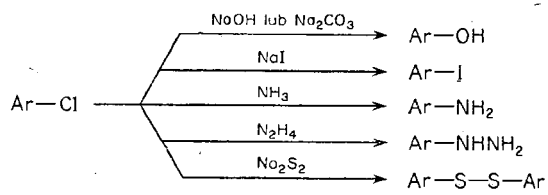
kwasu chlorooctowego. Mieszaninę ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej przez 1 h. Jeżeli w kolbie wytrąci się osad, należy dodać nieco wody. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, zakwasza się 10%-owym roztworem kwasu solnego do odczynu kwaśnego wobec papierka Kongo. Produkt ekstrahuje się dwa razy eterem, porcjami po 100 cm^3; połączone ekstrakty przemywa 260 cm^3 10%-owego węglanu sodowego (uwaga: pieni się). Dolną warstwę, wodną, przenosi się do zlewki i ostrożnie zakwasza kwasem solnym o stężeniu 2 mol/dm^3 do odczynu kwaśnego wobec papierka Kongo. Wytrącony kwas odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu. Wydajność reakcji wynosi około 70%. Produkt można dodatkowo oczyścić przez krystalizację z wody lub mieszaniny woda–etanol (tab. 7.10).

7.9. NITROCHLOROBENZENY. ZASTOSOWANIE DO SYNTEZ

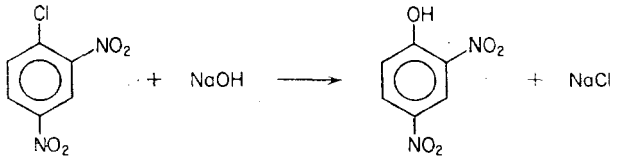
Dużą reaktywnością w reakcjach podstawienia odznaczają się nitrochlorobenzeny, w których grupy nitrowe znajdują się w pozycjach *orto* i *para*. Reakcja przebiega według mechanizmu:



Reaktywne nitrochlorobenzeny stosuje się jako substraty w syntezach nitrofenoli, nitroamin, nitrohydrazyn itp.:

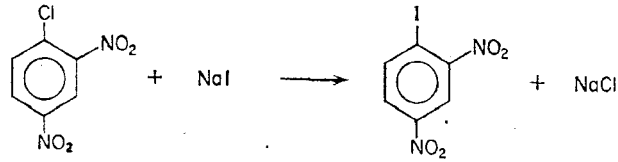


7.9.1. Otrzymywanie 2,4-dinitrofenolu



W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 40,5 g (0,2 mola) 2,4-dinitrochlorobenzenu i 200 cm^3 wody. Energicznie mieszając ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej, po czym do gorącego roztworu dodaje się powoli z wkraplacza 21 g (0,525 mola) wodorotlenku sodowego w 130 cm^3 wody. Czas wkraplania powinien wynosić około 2 h. Reakcję prowadzi się do zaniku oleistej substancji. Gorący roztwór przesącza się i zakwasza stężonym kwasem solnym do odczynu kwaśnego wobec papierka Kongo. Wydzielony osad 2,4-dinitrofenolu odsącza się, przemywa wodą, suszy na powietrzu i krystalizuje z mieszaniny etanol–woda (1:1). Otrzymuje się 31 g produktu o t.t 111–113°C, wydajność 85%. Po rekrystalizacji z etanolu wykazuje on t.t. 114°C.

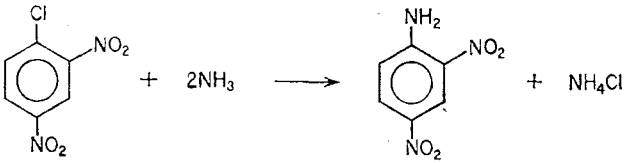
7.9.2. Otrzymywanie 2,4-dinitrojodobenzenu [9]



W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, umieszcza się 20 g (ok. 0,1 mola) 2,4-dinitrochlorobenzenu, 75 g (0,5 mola) jodku sodowego i 100 cm^3 świeżo destylowanego N, N-dimetyloformamidu (DMF). Zawartość kolby miesza się energicznie i ogrzewa w temperaturze wrzenia 15–20 min. Gorący roztwór wylewa się, mieszając, do zlewki z 400 g drobno potłuczonego lodu, dodaje się 200 cm^3 wody i odsącza osad. Surowy produkt przenosi się do kolby, dodaje 60 cm^3 benzenu, 190 cm^3 heksanu i ogrzewa do wrzenia. Warstwę organiczną dekantuje się znad niewielkiej ilości wody do kolby zawierającej 4 g węgla aktywnego i ponownie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 5 min. Roztwór sączy się na gorąco, po czym chłodzi w wodzie z lodem. Krystaliczny osąd odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 20 g 2,4-dinitrojodobenzenu o t.t. 87–89°C. Wydajność reakcji wynosi 66%.

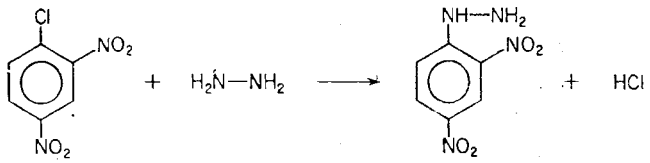
Uwaga! Suchy produkt eksploduje po ogrzaniu do temperatury około 140–160°C.

7.9.3. Otrzymywanie 2,4-dinitroaniliny



W kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieszcza się 50,6 g (0,25 mola) 2,4-dinitrochlorobenzenu i 19 g (ok. 0,25 mola) octanu amonowego. W bocznej szyjce kolby montuje się rurkę szklaną o średnicy około 2 cm i zanurza w mieszaninie reakcyjnej (3–4 cm). Wylot rurki łączy się poprzez płuczkę, zawierającą 12 g wodorotlenku sodowego w 10 cm^3 wody, z aparaturą do wywiązywania amoniaku. Włącza się przepływ amoniaku, regulując szybkość do 3–4 pęcherzyków na sekundę. Zawartość kolby ogrzewa się przez 6 h na łaźni olejowej o temperaturze około 170°C. Po ochłodzeniu, stałą masę rozgniata się bagietką, dodaje 100 cm^3 wody, ogrzewa do wrzenia i osad odsącza na gorąco. Osad przenosi się do kolby płaskodennej, wlewa 0,5 dm^3 etanolu i ogrzewa do wrzenia. Po rozpuszczeniu dodaje się wody do początku zmętnienia (ok. 150 cm^3), ponownie ogrzewa, aż roztwór stanie się przezroczysty i zostawia do następnego dnia. Kryształy odsącza się i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 32 g 2,4-dinitroaniliny (t.t. 175–177°C), wydajność 70%. Po rekrystalizacji z etanolu otrzymuje się około 27 g czystego produktu o t.t. 179–180°C, wydajność 59%.

7.9.4. Otrzymywanie 2,4-dinitrofenylohydrazyny



W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 51 g (0,25 mola), przekrystalizowanego z etanolu, 2,4-dinitrochlorobenzenu. Dodaje się 250 cm^3 etanolu, włącza mieszadło i po rozpuszczeniu substratu wkrapla roztwór przyrządzony z 35 g (0,27 mola) siarczanu hydrazyny, 118 g (1 mol) krystalicznego octanu sodowego, 130 cm^3 wody i 150 cm^3 etanolu (siarczan hydrazyny rozpuszcza się w gorącej wodzie, mieszając, dodaje octan sodowy i po ochłodzeniu wlewa etanol). Zawartość kolby miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 1 h, po czym chłodzi w zimnej wodzie i odsącza krystaliczny osad. Przemywa się go na sączku 50 cm^3 gorącego etanolu a następnie 50 cm^3 gorącej wody. Przesącz zatęża się do połowy objętości i uzyskuje drugi rzut kryształów. Obydwa rzuty łączy się i krystalizuje z dioksanu, biorąc 10 cm^3 na 1 g związku. Otrzymuje się 31 g 2,4-dinitrofenylohydrazyny o t.t. 199–200°C (z rozkładem). Wydajność reakcji wynosi 62%.

7.10. CHLORKI KWASOWE. ZASTOSOWANIE DO SYNTEZ

Chlorki kwasowe odznaczają się dużą reaktywnością w reakcjach substytucji nukleofilowej. Działaniem alkoholi lub fenoli można je przeprowadzić w estry:

$$R^1—CO—Cl + R^2—OH \rightarrow R^1—CO—OR^2 + HCl$$

Reakcje te można prowadzić bez rozpuszczalnika, jak również z użyciem pirydyny lub N,N-dimetyloaniliny jako rozpuszczalnika i jednocześnie akceptora chlorowodoru. Amidy pierwszorzędowe otrzymuje się w reakcji chlorku kwasowego ze stężonym wodnym roztworem amoniaku lub z bezwodnym octanem amonowym:

$$R—CO—Cl + 2NH_3 \rightarrow R—CO—NH_2 + NH_4Cl$$

$$R—CO—Cl + CH_3COONH_4 \rightarrow R—CO—NH_2 + CH_3COOH + HCl$$

Amidy drugo- i trzeciorzędowe otrzymuje się odpowiednio w wyniku reakcji chlorków kwasowych z aminami pierwszo- i drugorzędowymi, przy czym korzystne jest użycie bezwodnego dioksanu jako rozpuszczalnika:

$$R^1—CO—Cl + R^2_2NH \rightarrow R^1—CO—NR^2_2 + HCl$$

R^2 = alkil, aryl

7.10.1. Ogólna metoda benzoilowania fenoli i amin aromatycznych (metoda Schottena-Baumanna)

$$Ar—OH + C_6H_5—COCl + NaOH \rightarrow C_6H_5—COOAr + NaCl + H_2O$$

$$Ar—NH_2 + C_6H_5—COCl + NaOH \rightarrow C_6H_5—CONHAr + NaCl + H_2O$$

W kolbie stożkowej przyrządza się roztwór 30 g (0,75 mola) wodorotlenku sodowego w 270 cm^3 wody. Po ochłodzeniu dodaje się 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego fenolu (jeżeli fenol nie rozpuszcza się, należy dodać odpowiednią ilość wody, energicznie wstrząsając) lub aminy. Następnie dodaje się 42 g (0,3 mola) chlorku benzoilu. Szczelnie zamkniętą kolbę wytrząsa się energicznie przez 15–25 min, aż do zaniku zapachu chlorku benzoilu. Otrzymany ester (lub amid) odsącza się, odciska i przemywa wodą. Surowy produkt krystalizuje się z metanolu lub etanolu, przy czym gorący roztwór należy przesączyć na lejku z podgrzewaczem. Na koniec produkt odsącza się i suszy na powietrzu. Wydajność reakcji wynosi 75–85% (tab. 7.11).

Tabela 7.11

Otrzymywanie pochodnych benzoilowych

Substrat	Produkt		
	nazwa	t.t. [°C]	wyd. [%]
Fenol	benzoesan fenylu	69–70	77
2-Naftol	benzoesan 2-naftylu	109–110	83
Anilina	N-fenylobenzamid	160–162	79

7.10.2. Otrzymywanie amidów pierwszorzędowych

Metoda A

$$R—COCl + 2NH_3 \rightarrow R—CONH_2 + NH_4Cl$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i wkraplacz, umieszcza się 115 cm^3 (ok. 2 mole) stężonego wodnego roztworu amoniaku. Kolbę chłodzi się w łaźni z lodem i, mieszając,

Tabela 7.12

Otrzymywanie amidów pierwszorzędowych

Substrat	Aceton [cm³]	Produkt			
		metoda	nazwa	t.t. [°C]	wyd. [%]
Chlorek butanoilu	—	A	butanoamid	115–116	46
Chlorek 2-metylopropanoilu	—	A	2-metylopropanoamid	128–130	58
Chlorek heksanoilu	—	A	heksanoamid	99–100	60
	150	B			75
Chlorek oktanoilu	—	A	oktanoamid	97–98	88
Chlorek 2,2-dimetylopropanoilu	—	A	2,2-dimetylopropanoamid	154–156	65
Chlorek benzoilu	—	A	benzamid	127–129	85
	150	B			88
Chlorek etanoilu	150	B	etanoamid	80–81	60
Chlorek 3,5-dinitrobenzoilu	200	B	3,5-dinitrobenzamid	181–183	90
Chlorek cynamoilu	250	B	cynamamid	145–146	80

wkrapla powoli świeżo przedestylowany chlorek kwasowy. W przypadku użycia niższych alifatycznych chlorków kwasowych bierze się do reakcji 0,4 mola cząsteczek chlorku, natomiast w przypadku wyższych alifatycznych chlorków kwasowych (powyżej siedmiu atomów węgla) i aromatycznych — 0,2 mola cząsteczek chlorku. Po dodaniu całej ilości chlorku kwasowego kontynuuje się mieszanie jeszcze przez 15–20 min, a następnie odsącza amid pod zmniejszonym ciśnieniem. Po zatężeniu przesączu do połowy objętości w parownicy porcelanowej uzyskuje się drugą porcję amidu. Obie porcje łączy się i krystalizuje z wody. Kryształy odsącza się i suszy na powietrzu. Wydajność reakcji wynosi 45–85%.

Metoda B [10]

$$R—COCl + CH_3—COONH_4 \rightarrow R—CONH_2 + CH_3COOH + HCl$$

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 15 g suchego octanu amonowego, 250 cm³ absolutnego acetonu i 15 g chlorku kwasowego. Zawartość kolby miesza się energicznie w ciągu 1 h, po czym sączy i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z wody, kryształy odsącza i suszy na powietrzu. Wydajność reakcji wynosi 65–90% (tab. 7.12).

7.11. REDUKCJA JODKÓW ALKILOWYCH. ZASTOSOWANIE W PROCESIE REDUKCJI ALKOHOLI

Jodki alkilowe ogrzewane z kwasem jodowodorowym ulegają redukcji do węglowodorów:

$$R—I + HI \rightarrow R—H + I_2$$

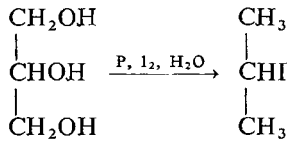
Ponieważ jodowodór w reakcji z alkoholami tworzy jodki alkilowe

$$R—OH + HI \rightarrow R—I + H_2O$$

obie reakcje wykorzystywane są do otrzymywania węglowodorów z alkoholi, bez konieczności wydzielania powstającego jodku. Najlepszą wydajność uzyskuje się dla trzeciorzędowych jodków typu benzylowego.

Ogólna metoda redukcji alkoholi trzeciorzędowych do węglowodorów polega na zastosowaniu mieszaniny jodu, fosforu i wody w środowisku kwasu octowego. Tworzący się jodowodór powoduje powstawanie jodku alkilowego oraz jego redukcję **7.11.1.**

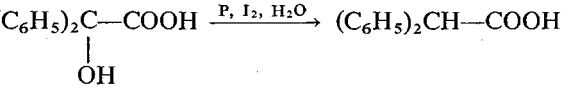
Przykładem syntezy może być otrzymywanie 2-jodopropanu z gliceryny:



7.11.1. Otrzymywanie węglowodorów przez redukcję arylodialkilokarbinoli

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, umieszcza się 15,5g (0,5 mola atomów) fosforu czerwonego, 260 cm^3 lodowatego kwasu octowego i 5,1 g (0,04 mola atomów) jodu. Zawartość kolby miesza się 20–30 min w celu przereagowania całego jodu. Następnie dodaje się 8,1 cm^3 (0,45 mola) wody i alkohol w ilości 0,44 mola cząsteczek. Mieszając, zawartość kolby ogrzewa się w temperaturze wrzenia. Przebieg reakcji kontroluje się stosując chromatografię cienkowarstwową (rozwijanie chromatogramu przy użyciu mieszaniny heksan–benzen (1:1), wywoływanie jodem lub kwasem fosforomolibdenowym). Po zakończeniu reakcji gorący roztwór sączy się przez lejek z płytką porowatą i odsączony nadmiar fosforu przemywa niewielką ilością kwasu octowego. Gorący przesącz wlewa się do energicznie mieszanego roztworu 25 g pirosiarczynu sodowego w 1 dm^3 wody. Jeżeli produkt jest substancją stałą, to się go odsącza, przemywa wodą, suszy na powietrzu i krystalizuje. Produkt ciekły, względnie dobrze rozpuszczalny w mieszaninie kwas octowy–woda, ekstrahuje się heksanem lub benzenem, przemywa wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezowym i frakcjonuje. Metoda ta pozwala na otrzymywanie węglowodorów z arylodialkilokarbinoli z wydajnością 70–85%.

7.11.2. Otrzymywanie kwasu difenylooctowego



Postępując analogicznie jak podano w **7.11.1** otrzymuje się kwas difenylooctowy o t.t. 141–144°C z wydajnością 94,5% lub o t.t. 144–145°C z wydajnością 84%, po krystalizacji z mieszaniny etanol–woda (1:1). Do reakcji używa się 50,2 g (0,22 mola) kwasu benzilowego i odpowiednie ilości fosforu, jodu i wody. Czas reakcji 2,5 h.

Bibliografia

1. Ho T. L., *Chem. Rev.*, **75**, 1 (1975).
2. Jensen W. B., *Chem. Rev.*, **78**, 1 (1978).
3. Smiley R. A., Arnold C., *J. Org. Chem.*, **25**, 257 (1960).
4. Friedman L., Shechter H., *J. Org. Chem.*, **25**, 877 (1960).
5. Friedman L., Shechter H., *J. Org. Chem.*, **26**, 2522 (1961).
6. Newman M. S., Boden H., *J. Org. Chem.*, **26**, 2525 (1961).
7. Kornblum N., Jones W. J., Anderson G. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4113 (1959).
8. Johnson A P., Pelter A., *J. Chem. Soc.*, **1964**, 520.
9. Bunnett J. F., Conner R. M., *J. Org. Chem.*, **23**, 305 (1958).
10. Finan P. A., Fothergill G. A., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2824.

Rozdział 8

WIĄZANIE WĘGIEL—METAL

8.1. **Reaktywność wiązania węgiel–metal** 377
8.2. **Związki litoorganiczne** 380 8.2.1.Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków alkilowych w roztworze heksanowym 382. 8.2.2. Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków alkilowych w roztworze eterowym 383. 8.2.3. Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków arylowych w roztworze eterowym 384. 8.2.4. Reakcje *n*-butylolitu z halogenkami arylowymi i heterocyklicznymi 385. 8.2.5. Reakcje n-butylolitu z węglowodorami aromatycznymi i związkami heterocyklicznymi 386. 8.2.6. Otrzymywanie alkoholi w reakcjach związków litoorganicznych ze związkami zawierającymi ugrupowanie karbonylowe 386. 8.2.7. Reakcje związków litoorganicznych z dwutlenkiem węgla 386. 8.2.8.Reakcje związków litoorganicznych ze związkami zawierającymi wiązanie azometinowe 388
8.3. **Związki sodoorganiczne** 389 8.3.1. Otrzymywanie związków sodoorganicznych z chlorków alkilowych 391. 8.3.2. Otrzymywanie fenylosodu 392. 8.3.3. Otrzymywanie trifenylometylosodu 392. 8.3.4. Otrzymywanie acetylenków sodowych z pochodnych acetylenu 392. 8.3.5. Reakcje przyłączania sodu do związków zawierających wiązanie podwójne 393. 8.3.6. Reakcja Wurtza z halogenkami alkilowymi 393. 8.3.7. Reakcja Wurtza z halogenkami arylowymi 394. 8.3.8. Reakcje acetylenków sodowych ze związkami zawierającymi ugrupowanie karbonylowe 395
8.4. **Związki magnezoorganiczne** 395 8.4.1. Otrzymywanie związków Grignarda w roztworze eterowym 401. 8.4.2. Otrzymywanie bromków alkenomagnezowych w tetrahydrofuranie 401. 8.4.3. Otrzymywanie halogenków alkinomagnezowych w tetrahydrofuranie 402. 8.4.4. Otrzymywanie odczynników Grignarda w obecności 1,2-dibromoetanu 404. 8.4.5. Reakcje odczynników Grignarda z aldehydami i ketonami 405. 8.4.6. Otrzymywanie alkoholi w reakcjach odczynników Grignarda z estrami 406. 8.4.7. Otrzymywanie ketonów w reakcjach odczynników Grignarda z chlorkami kwasowymi 406. 8.4.8. Otrzymywanie alkoholu n-heksylowego w reakcji bromku n-butylomagnezowego z tlenkiem etylenu 406. 8.4.9. Otrzymywanie alkoholi w reakcji odczynników Grignarda z tlenkiem trimetylenu 408. 8.4.10. Otrzymywanie kwasów karboksylowych w reakcji odczynników Grignarda z dwutlenkiem węgla 409. 8.4.11. Reakcje odczynników Grignarda z acetalami 409
8.5. **Związki cynkoorganiczne (reakcja Reformatskiego)** 410 8.5.1. Reakcja Reformatskiego przy użyciu α-bromooctanu etylu 412. 8.5.2. Otrzymywanie 1-hydroksycykloheksylooctanu etylu 412. 8.5.3. Reakcja Reformatskiego przy użyciu γ-bromokrotonianu metylu 413. 8.5.4. Reakcja Reformatskiego z zastosowaniem magnezu 414
8.6. **Związki rtęcioorganiczne** 414 8.6.1. Otrzymywanie jodku metylortęciowego 416. 8.6.2. Otrzymywanie jodku benzylortęciowego 416. 8.6.3. Otrzymywanie chlorków rtęciodiazoniowych 416. 8.6.4. Otrzymywanie chlorków arylortęciowych 417. 8.6.5. Otrzymywanie dialkilowych związków rtęci 418. 8.6.6. Otrzymywanie diarylowych związków rtęci 419. 8.6.7. Otrzymywanie 2-chlorortęciofuranu i jego pochodnych podstawionych w pozycji 5 419. 8.6.8. Otrzymywanie pochodnych jodofuranu 420
Bibliografia 421. **Literatura uzupełniająca** 421

8.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA WĘGIEL-METAL

Związki, które mają w swojej strukturze wiązanie węgiel–metal (C—M), nazywane są *związkami metaloorganicznymi*. Do klasy tych związków zalicza się połączenia organiczne z metalami alkalicznymi (lit, sód, potas), metalami ziem alkalicznych (magnez, wapń), glinem, cyną i ołowiem oraz z metalami przejściowymi, takimi jak cynk, kadm, żelazo, nikiel, chrom i rtęć. Związki, w których metal połączony jest z atomem węgla poprzez inne atomy (np. tlen), nie należą do tej klasy związków.

Charakter wiązania (C—M) może się zmieniać od typowo jonowego do prawie kowalencyjnego, przy czym zasadniczy wpływ na typ wiązania mają właściwości chemiczne danego metalu. W głównej mierze jest to związane z elektroujemnością metalu. Im bardziej elektrododatni jest metal, tym charakter wiązania jest bardziej jonowy. Z porównania elektroujemności pierwiastków wg skali Paulinga wynika, że najbardziej jonowy charakter wiązania mają związki z metalami I grupy układu okresowego pierwiastków.

Polarność wiązania C—M zależy również od elektroujemności atomu węgla. Wprowadzenie do grupy alkilowej lub arylowej atomu pierwiastka silnie elektroujemnego powoduje zwiększenie stopnia spolaryzowania wiązania, a więc wzrost jonowego charakteru tego wiązania.

Budowa wielu połączeń metaloorganicznych nie jest dotychczas dokładnie poznana. Poza skrajnymi przypadkami wiązania czysto jonowego, tak jak w związkach metaloorganicznych utworzonych z metalami I grupy układu okresowego (z wyjątkiem litu), większość związków metaloorganicznych zawiera wiązanie C—M spolaryzowane w różnym stopniu.

Reaktywność związków metaloorganicznych zwiększa się wraz ze wzrostem polarności wiązania C—M, a stopień spolaryzowania ma bezpośredni wpływ na właściwości chemiczne i fizyczne związków. Związki metaloorganiczne utworzone z metali ziem alkalicznych są nielotne, przewodzą prąd, samorzutnie zapalają się na powietrzu, energicznie reagują z wodą i CO_2, należą więc do najbardziej reaktywnych połączeń metaloorganicznych. Odmiennie zachowują się związki zawierające wiązania o silniej zaznaczonym charakterze kowalencyjnym. Są one stosunkowo trwałe na powietrzu, słabo rozpuszczają się w wodzie, a ich reaktywność z wodą, tlenem i dwutlenkiem węgla jest znikoma.

Najczęściej stosowaną metodą otrzymywania połączeń metaloorganicznych jest reakcja halogenków organicznych z metalami:

$$C_2H_5Br + Mg \rightarrow C_2H_5MgBr$$

$$C_4H_9Br + 2Li \rightarrow C_4H_9Li + LiBr$$

Reaktywność halogenków maleje w kolejności: I > Br > Cl > F. Najczęściej w praktyce stosuje się bromki, ponieważ duża reaktywność jodków prowadzi do produktów ubocznych (np. dimerów):

$$C_2H_5MgI + C_2H_5I \rightarrow C_4H_{10} + MgI_2$$

Metoda pośrednia polega na reakcji związków metaloorganicznych z solami metali:

$$C_2H_5MgBr + HgCl_2 \rightarrow C_2H_5HgBr + MgCl_2$$

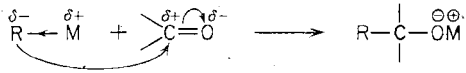
Tę metodę stosuje się do otrzymywania związków metaloorganicznych mniej aktywnych, których nie można otrzymać wprost z metalu i węglowodoru lub chlorowcowęglowodoru. Najdogodniejszymi związkami wyjściowymi są w tej reakcji odczynniki Grignarda lub związki litoorganiczne.

Niektóre halogenki organiczne nie reagują bezpośrednio z metalem. W takim przypadku stosuje się reakcję wymiany — chlorowca na metal — z reaktywnego związku metaloorganicznego. Reakcja ta służy głównie do otrzymywania związków litoorganicznych, pochodnych mało reaktywnych halogenków, takich jak pewne halogenki arylowe, winylowe lub etynylowe:

Niewiele związków metaloorganicznych znajduje bezpośrednie zastosowanie praktyczne. Związki te mają szerokie zastosowanie jako produkty pośrednie w syntezie organicznej i dlatego też oprócz reakcji tworzenia wiązania węgiel–metal, w niniejszym rozdziale będzie omówiona reaktywność tego wiązania.

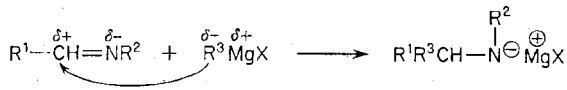
Związki metaloorganiczne znajdują przede wszystkim zastosowanie w tworzeniu nowych wiązań węgiel–węgiel podczas reakcji ze związkami posiadającymi wiązania wielokrotne lub ugrupowanie karbonylowe (aldehydy, ketony, chlorki kwasowe itp.).

Reakcję tworzenia nowego wiązania węgiel–węgiel klasyfikuje się jako reakcję przyłączenia nukleofilowego. Zgodnie z mechanizmem nukleofilowego przyłączenia zakłada się, że atom węgla w związkach metaloorganicznych jest wzbogacony w elektrony przez atom metalu i atakuje centra ubogie w elektrony, np. centrum elektrofilowe grupy karbonylowej:

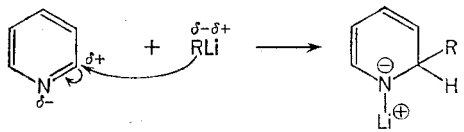


Reakcje związków metaloorganicznych ze związkami zawierającymi wiązanie wielokrotne węgiel–azot traktuje się również jako reakcje nukleofilowego przyłączenia.

Produktami reakcji związków metaloorganicznych z nitrylami są ketoiminy, które w warunkach reakcji są nietrwałe i natychmiast hydrolizują do ketonów. Iminy są mniej reaktywne niż ketony i bardziej skłonne do reakcji ubocznych. Jedynie aldiminy przyłączają łatwo związki magnezoorganiczne do iminowego atomu węgla i tworzą aminy drugorzędowe:

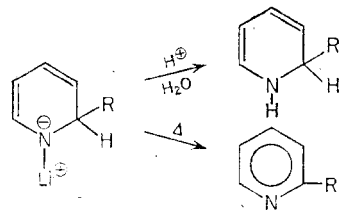


Specjalnego omówienia wymaga reakcja alkilo- lub arylolitu z pirydyną i zbliżonymi do niej zasadami. Reakcję tę można traktować jako szczególny przypadek przyłączenia nukleofilowego do wiązania azometinowego, której mechanizm jest analogiczny do reakcji związków karbonylowych:



Hydroliza utworzonej soli prowadzi do 1,2-dihydropirydyny podstawionej w pozycji 2, natomiast ogrzewanie soli litowej prowadzi do pochodnej pirydyny podstawionej w pozycji 2

8.2.8.



Przebieg reakcji związków litoorganicznych z pirydyną można również formalnie traktować jako nukleofilowe podstawienie w pierścieniu aromatycznym. Obecność atomu azotu w pierścieniu aromatycznym silnie aktywuje pierścień, co korzystnie wpływa na atak odczynnika nukleofilowego, jakim jest karboanion wytworzony w wyniku polaryzacji wiązania węgiel–lit. Tak przedstawiony mechanizm posiada pewną analogię do reakcji Cziczibabina. Należy pamiętać jednak o tym, że w przeciwieństwie do typowego odczynnika nukleofilowego, jakim w przypadku reakcji Cziczibabina jest jon amidkowy, utworzenie karboaulonu jest skrajną możliwością polaryzacji wiązania C—Li.

8.2. ZWIĄZKI LITOORGANICZNE

Duża reaktywność, łatwość otrzymywania i dobra rozpuszczalność w rozpuszczalnikach niepolarnych przyczynia się do wzrostu zainteresowania i znaczenia związków litoorganicznych w syntezie organicznej. Budowa chemiczna związków litoorganicznych jest złożona. Ponieważ związki te rozpuszczają się w rozpuszczalnikach obojętnych, np. benzenie, heksanie, eterze naftowym czy cykloheksanie, wiązanie C—Li nie jest wiązaniem typowo jonowym. Z drugiej strony, związki litoorganiczne nie mogą być prostymi, monomerycznymi substancjami o budowie kowalencyjnej, ponieważ są zupełnie nielotne. Przyjmuje się, że wiązanie C—Li ma charakter bardziej kowalencyjny niż jonowy, co powoduje większą trwałość i mniejszą reaktywność związków litoorganicznych w porównaniu ze związkami metaloorganicznymi, utworzonymi z innych pierwiastków metali alkalicznych.

Związki litoorganiczne otrzymuje się najczęściej w wyniku reakcji metalicznego litu z halogenkami organicznymi:

$$RX + 2Li \rightarrow RLi + LiX$$

Reakcję przeprowadza się najczęściej w środowisku bezwodnego heksanu **8.2.1** lub bezwodnego eteru dietylowego **8.2.2** i **9.2.3.** Roztwór związku litoorganicznego w eterze dietylowym powinien być jak najszybciej użyty do dalszych reakcji, ponieważ bardziej reaktywne związki litu (np. *n*-butylolit) reagują powoli z eterem. Synteza związków litoorganicznych w eterze dietylowym jako rozpuszczalniku przebiega o wiele łatwiej, co spowodowane jest częściową rozpuszczalnością bromku i jodku litu w tym rozpuszczalniku.

Niektórych związków litoorganicznych nie można otrzymać opisaną wyżej metodą. Dotyczy to szczególnie związków aromatycznych i heterocyklicznych. W takim przypadku związki litoorganiczne otrzymuje się w wyniku reakcji wymiany chlorowca na metal **8.2.4**:

$$R^1X + R^2Li \rightarrow R^1Li + R^2X$$

Z reakcją tą konkuruje przemiana uboczna:

$$R^1X + R^2Li \rightarrow R^1R^2 + LiX$$

która dominuje w przypadku ogrzewania substratów w środowisku bezwodnego eteru dietylowego. Aby temu zapobiec, reakcję wymiany metal–chlorowiec przeprowadza się w niskiej temperaturze.

Metodą preparatywną o dużej wartości jest reakcja wymiany wodoru na metal, zwana *metalacją* **8.2.5.**:

Reakcja ta jest szczególnie użyteczna do otrzymywania litowych pochodnych anizolu, benzo- i dibenzofuranu oraz pochodnych tiofenu. Przebieg reakcji jest trudniejszy do przewidzenia niż przy reakcji wymiany metal–chlorowiec. Addycja litu następuje głównie w położenie *orto* w stosunku do grupy funkcyjnej, chociaż istnieje szereg przykładów przeczących tej prawidłowości. Jako czynnik metalujący stosuje się związki litoorganiczne, np. *n*-butylolit. Najczęściej stosowanym rozpuszczalnikiem jest bezwodny eter dietylowy.

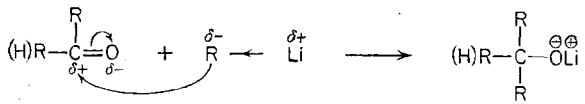
Związki litoorganiczne energicznie reagują ze związkami zawierającymi aktywny atom wodoru, np. z wodą, alkoholami, kwasami:

$$RLi + ROH \rightarrow RH + LiOH$$

gdzie R = alkil lub aryl. Analogicznie reagują inne związki posiadające w swojej budowie ruchliwy atom wodoru, np. amoniak, aminy pierwszo- i drugorzędowe.

Duża reaktywność związków litoorganicznych pozwala w prosty sposób otrzymać inny związek, zawierający nowe wiązanie węgiel–węgiel, w wyniku reakcji przyłączenia do wiązań wielokrotnych. Pewne reakcje mogą przebiegać jedynie przy użyciu związków litoorganicznych, nie zachodzą zaś przy zastosowaniu odczynników Grignarda (np. otrzymywanie triizopropylometanolu).

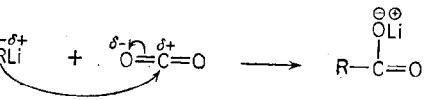
Aldehydy i ketony tworzą, podobnie jak z odczynnikami Grignarda, drugo- lub trzeciorzędowe alkohole **8.2.6**:



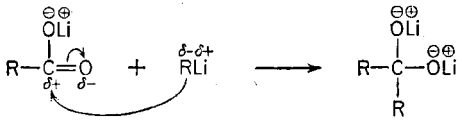
Gdy czynnik steryczny utrudnia reakcję ze związkami Grignarda, można osiągnąć wzrost wydajności stosując związki litoorganiczne, dla których efekt zatłoczenia przestrzennego ma mniej istotne znaczenie.

W przypadku α,β-nienasyconych związków karbonylowych alkilolit przyłącza się zwykle w pozycji 1,2, tj. do karbonylowego atomu węgla, w przeciwieństwie do związków magnezoorganicznych, które skłonne są do przyłączania w pozycji 1,4.

Z uwagi na łatwość otrzymywania, związki litoorganiczne stanowią cenne substraty w syntezie kwasów karboksylowych. W wyniku reakcji związków litoorganicznych z dwutlenkiem węgla otrzymuje się sole litowe kwasów karboksylowych **8.2.7**:



Ponieważ sól litowa kwasu karboksylowego zawiera wiązanie podwójne węgiel–tlen, może ona reagować z drugą cząsteczką związku litoorganicznego w procesie wtórnym:



Stwierdzono, że w temperaturze pokojowej (i niższej) reakcja wtórna nie przebiega i można ją wyeliminować, wylewając związek litoorganiczny na rozdrobniony suchy lód, przykryty bezwodnym eterem dietylowym.

Uwaga! Przy otrzymywaniu związków litoorganicznych należy zachować dużą ostrożność.

8.2.1. Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków alkilowych w roztworze heksanowym [1]

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i sprawną chłodnicę zwrotną, umieszcza się 0,11 mola atomów litu (w postaci drobnych strużyn†) w 30 cm^3 bezwodnego heksanu. Przepuszczając przez aparaturę gaz obojętny, roztwór ogrzewa się do łagodnego wrzenia. Następnie usuwa się źródło ogrzewania i, mieszając, wkrapla się w ciągu 30 min roztwór

Tabela 8.1

Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków alkilowych w roztworze heksanowym

Substrat	Produkt	
	wzór	wyd. [%]
C_2H_5Br *1*	C_2H_5Li *2*	50
n-C_3H_7Br *3*	*n*-C_3H_7Li *4*	60
n-C_3H_7Cl *5*	*n*-C_3H_7Li *6*	85
i-C_3H_7Cl *7*	*i*-C_3H_7Li *8*	75
i-C_3H_7Br *9*	*i*-C_3H_7Li *10*	15
n-C_4H_9Br *11*	*n*-C_4H_9Li *12*	70
n-C_4H_9Cl *13*	*n*-C_4H_9Li *14*	80
i-C_4H_9Cl *15*	*i*-C_4H_9Li *16*	85
sec-C_4H_9Cl *17*	*sec*-C_4H_9Li *18*	85

† Strużyny litu sporządza się w następujący sposób: kawałek litu zwilża się lekko olejem parafinowym, rozkuwa na blaszki o grubości około 0,5 mm i przenosi do naczynia zawierającego bezwodny eter dietylowy. Potrzebną ilość litu odważa się pod olejem parafinowym; blaszkę osusza się bibułą, tnie nożyczkami na paski o szerokości 1 mm i wprowadza do kolby reakcyjnej (patrz również **1.7.1**).

0,05 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku alkilowego w 30 cm^3 heksanu. Szybkość wkraplania reguluje się tak, aby roztwór łagodnie wrzał. Po wkropleniu roztwór miesza się i ogrzewa do chwili przereagowania całej ilości litu (ok. 1 h). Po ochłodzeniu otrzymany alkilolit przenosi się w atmosferze gazu obojętnego do suchej, ciemnej butelki (tab. 8.1).

W celu oznaczenią dokładnego stężenia alkilolitu w heksanie, pobiera się 1 cm^3 roztworu, rozkłada niewielką ilością wody destylowanej i miareczkuje wobec fenoloftaleiny roztworem kwasu solnego o stężeniu 0,1 mol/dm^3. Miareczkowanie roztworu należy wykonywać przed każdorazowym pobraniem alkilolitu do dalszych reakcji.

8.2.2. Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków alkilowych w roztworze eterowym [2]

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną, umieszcza się 200 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego i 1,2 mola atomów drobno pokrojonego litu **8.2.1.** Następnie, mieszając, wkrapla się roztwór 0,5 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku alkilowego w 100 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Po dodaniu pierwszych 5 cm^3 roztworu

Tabela 8.2

Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków alkilowych w roztworze eterowym

Substrat	Produkt	
	wzór	wyd. [%]
CH_3I *1*	CH_3Li *2*	80
n-C_3H_7Br *3*	*n*-C_3H_7Li *4*	75
n-C_4H_9Br† *5*	*n*-C_4H_9Li *6*	85
tert-C_4H_9Cl†† *7*	*tert*-C_4H_9Li *8*	75
n-$C_5H_{11}Br$ *9*	*n*-$C_5H_{11}Li$ *10*	80
n-$C_6H_{13}Br$ *11*	*n*-$C_6H_{13}Li$ *12*	75

† Bromek *n*-butylu wkrapla się w temp. −10°C, chłodząc kolbę mieszaniną suchy lód–aceton.

†† Chlorek *tert*-butylu wkrapla się w temp. −30°C.

pojawiają się na powierzchni litu błyszczące plamy a mieszanina zaczyna wrzeć. Kolbę chłodzi się i wkrapla, ciągle mieszając, pozostałą część roztworu tak, aby podtrzymać słabe wrzenie. Po wkropleniu całość miesza się przez 1–2 h, do chwili przereagowania prawie

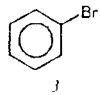
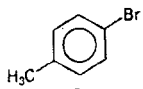
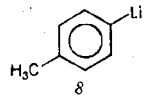
całej ilości litu. Roztwór odsącza się od pozostałości litu† przez lejek z watą szklaną i używa do dalszych reakcji. Stężenie otrzymanego roztworu oznacza się podobnie do oznaczania alkilolitu w heksanie (tab. 8.2).

8.2.3. Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków arylowych w roztworze eterowym

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci, umieszcza się 0,11 mola atomów litu w postaci drobnych strużyn i 20 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Wkrapla się 2 cm^3 roztworu sporządzonego z 0,05 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku arylowego i 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego

Tabela 8.3

Otrzymywanie związków litoorganicznych z halogenków arylowych w roztworze eterowym

Substrat	Produkt	
	wzór	wyd. [%]
1	2	45
 3	4	95
5	6	80
 7	 8	95

Początek reakcji przejawia się zmętnieniem roztworu, pojawieniem się na powierzchni litu metalicznych, błyszczących plam i wrzeniem roztworu. Pozostałą część roztworu wkrapla się z taką szybkością, aby roztwór łagodnie wrzał. Następnie zawartość kolby miesza się w temperaturze pokojowej do chwili przereagowania prawie całej ilości litu. Roztwór sączy się 8.2.2 i używa do dalszych reakcji (tab. 8.3).

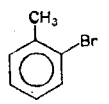
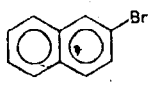
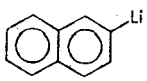
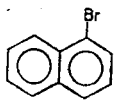
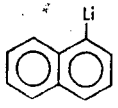
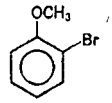
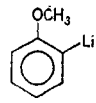
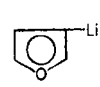
† Resztki litu likwiduje się w reakcji z alkoholem etylowym.

8.2.4. Reakcje *n*-butylolitu z halogenkami arylowymi i heterocyklicznymi

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci, umieszcza się roztwór 0,11 mola cząsteczek *n*-butylolitu w 100 cm^3

Tabela 8.4

Reakcje *n*-butylolitu z halogenkami arylowymi i heterocyklicznymi

Substrat	Produkt			
	wzór	czas reakcji [min]	temperatura reakcji [°C]	wyd. [%]
1	*2*	15	pokojowa	85
 *3*	*4*	15	pokojowa	85
 *5*	 *6*	10	pokojowa	80
 *7*	 *8*	10	pokojowa	80
 *9*	 *10*	15	pokojowa	75
11	 *12*	30	−65	85

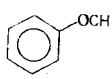
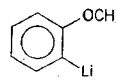
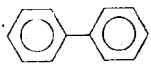
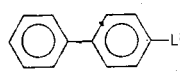
bezwodnego eteru dietylowego. Roztwór ogrzewa się (lub chłodzi) i wkrapla 0,1 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku tak, aby utrzymać właściwą temperaturę reakcji (tab. 8.4). Otrzymany związek litoorganiczny stosuje się do dalszych reakcji.

8.2.5. Reakcje *n*-butylolitu z węglowodorami aromatycznymi i związkami heterocyklicznymi [3]

Roztwór 0,1 mola cząsteczek *n*-butylolitu **8.2.2** w 100 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego i 0,1 mola cząsteczek odpowiedniego związku aromatycznego (lub heterocyklicznego) ogrzewa się w atmosferze gazu obojętnego w czasie podanym w tab. 8.5. Otrzymany związek litoorganiczny używa się do dalszych reakcji.

Tabela 8.5

Reakcje *n*-butylolitu z węglowodorami aromatycznymi i związkami heterocyklicznymi

Substrat	Produkt			
	wzór	czas reakcji [h]	temperatura reakcji [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	15	35	50
 *3*	 *4*	20	35	50
† *5*	*6*	4–5	35	65

† Roztwór furanu dodaje się do roztworu *n*-butylolitu w temp. −35°C w ciągu 10–15 min, a następnie ogrzewa.

8.2.6. Otrzymywanie alkoholi w reakcjach związków litoorganicznych ze związkami zawierającymi ugrupowanie karbonylowe

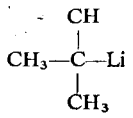
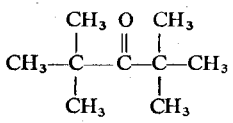
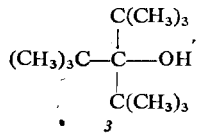
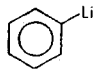
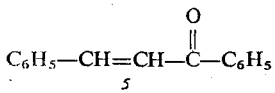
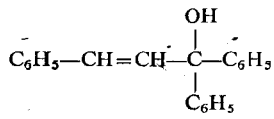
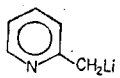
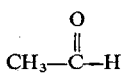
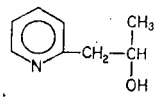
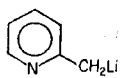
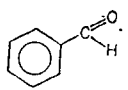
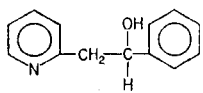
Do roztworu 0,1 mola cząsteczek związku litoorganicznego, ochłodzonego w mieszaninie lód–sól, wkrapla się 0,1 mola cząsteczek odpowiedniego związku rozpuszczonego w 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w czasie podanym w tab. 8.6. Po hydrolizie 10%-owym roztworem kwasu solnego ekstrahuje się eterem, suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Produkt destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje.

8.2.7. Reakcje związków litoorganicznych z dwutlenkiem węgla

Roztwór związku litoorganicznego, otrzymany jedną z uprzednio podanych metod, wlewa się cienkim strumieniem do kolby stożkowej zawierającej rozdrobniony suchy lód, przykry-

Tabela 8.6

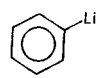
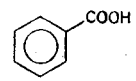
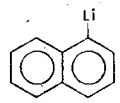
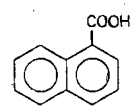
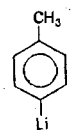
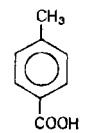
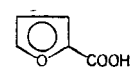
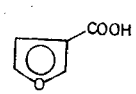
Otrzymywanie alkoholi w reakcjach związków litoorganicznych ze związkami zawierającymi ugrupowanie karbonylowe

Substraty		Produkt				
		wzór	t. t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	czas reakcji	wyd. [%]
 *1*	 *2*	 *3*	113–117	—	4 h	80
 *4*	 *5*	 *6*	111 (ligroina)	—	5 min	85
 *7*	 *8*	 *9*	—	117/23	35 min	45
 *10*	 *11*	 *12*	110	—	24 h	70

ty bezwodnym eterem dietylowym. Objętość suchego lodu powinna być dwa razy większa od objętości roztworu związku litoorganicznego. Po odparowaniu dwutlenku węgla dodaje się około 150 cm^3 wody. Warstwę eterową oddziela się, a wodną ekstrahuje eterem. Wyciągi eterowe łączy się i wytrząsa z 10%-owym roztworem wodorotlenku sodowego. Warstwę eterową odrzuca się, a warstwy wodne łączy się, oziębia i zakwasza kwasem solnym. Wydzielony kwas odsącza się lub ekstrahuje chloroformem z warstwy wodnej (tab. 8.7).

Tabela 8.7

Reakcje związków litoorganicznych z dwutlenkiem węgla

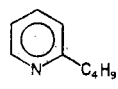
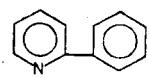
Substrat	Produkt		
	wzór	t.t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	121	50
 *3*	 *4*	159–160	80
 *5*	 *6*	176–177 (alkohol etylowy)	50
7	 *8*	133–134 (woda)	40
9	 *10*	122–123 (woda)	80

8.2.8. Reakcje związków litoorganicznych ze związkami zawierającymi wiązanie azometinowe

A. *Reakcja związku litoorganicznego z pirydyną.* Do związku litoorganicznego w bezwodnym eterze dietylowym wprowadza się powoli równomolową ilość cząsteczek bezwodnej pirydyny w toluenie. Z kolby reakcyjnej oddestylowuje się eter dietylowy, a pozostałość, mieszając, ogrzewa się w temp. 110°C przez 8 h. Zawartość kolby chłodzi się i ostrożnie dodaje wodę. Warstwę toluenową oddziela się, suszy stałym wodorotlenkiem potasowym i destyluje (tab. 8.8).

Tabela 8.8

Reakcje związków litoorganicznych ze związkami zawierającymi wiązanie azometinowe

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
n-C_4H_9Li *1*	 *2*	191–193	50
3	 *4*	265–267	60

B. *Reakcja n-butylolitu z chinoliną.* Do 0,1 mola cząsteczek *n*-butylolitu w benzenie, chłodząc, dodaje się 0,1 mola cząsteczek świeżo przedestylowanej chinoliny. Po hydrolizie wodą, ekstrakt benzenowy suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika produkt poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-butylo-1,2-dihydrochinolinę o t. wrz. 128°C/8 Pa.

8.3. ZWIĄZKI SODOORGANICZNE

Duża reaktywność związków sodoorganicznych spowodowana jest typowo jonowym charakterem wiązania C—Na. Związki te reagują prawie ze wszystkimi substancjami chemicznymi z wyjątkiem azotu, gazów szlachetnych i alkanów. Na powietrzu natychmiast zapalają się.

Zadowalającą metodą otrzymywania związków sodoorganicznych, stosowaną wówczas, gdy związek metaloorganiczny ma być wyodrębniony, jest reakcja wymiany między metalem alkalicznym a odpowiednim związkiem rtęciowym R_2Hg:

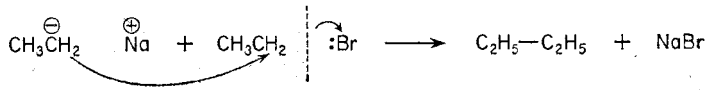
$$R_2Hg + 3Na \rightarrow 2RNa + NaHg \text{ (amalgamat)}$$

Odmiennie niż związki litoorganiczne, organiczne związki sodu (jak i innych metali alkalicznych) mogą być otrzymane jedynie przejściowo w reakcji metalicznego sodu z halogenkami organicznymi **8.3.1**, **8.3.2** i **8.3.3**:

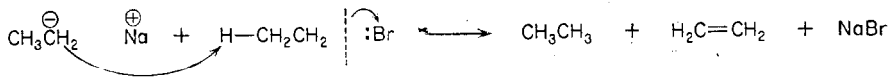
$$RX + 2Na \longrightarrow R \leftarrow Na + NaX$$

Duża reaktywność związków sodoorganicznych powoduje, że obok zasadniczej reakcji przebiegają procesy uboczne:

a) reakcja podstawienia według mechanizmu S_N2, polegająca na ataku pochodnej sodowej na atom węgla halogenku organicznego z utworzeniem węglowodoru dimerycznego:



b) reakcja eliminacji typu E2, w której pochodna sodowa atakuje atom wodoru przy węglu β, co prowadzi do mieszaniny węglowodorów nasyconych i nienasyconych:



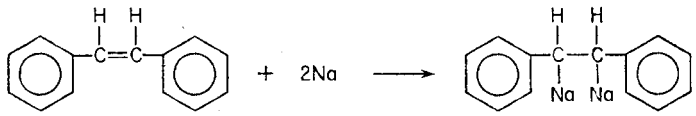
Aby uniknąć procesów ubocznych w reakcji otrzymywania związków sodoorganicznych, stosuje się mało reaktywne pierwszorzędowe chlorki alkilowe. Użycie chlorków drugo- i trzeciorzędowych, a także jodków i bromków powoduje znaczny spadek wydajności związków sodoorganicznych, z uwagi na dominującą rolę reakcji wtórnych.

Niektóre związki sodoorganiczne można otrzymać w wyniku wymiany kwasowego wodoru na metaliczny sód:

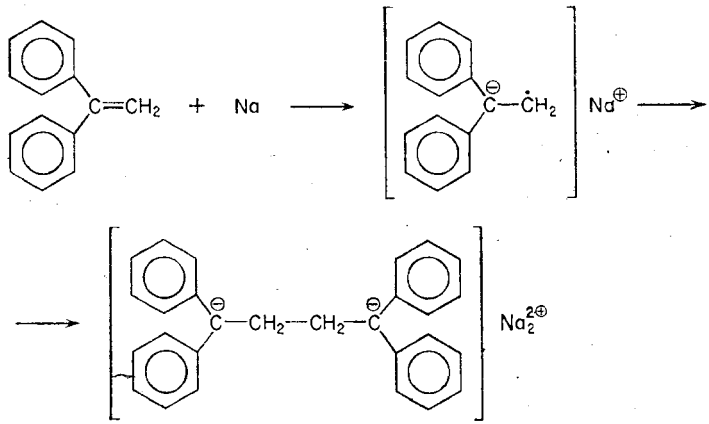
$$R{-}C{\equiv}CH + Na \rightarrow R{-}C{\equiv}CNa + 1/2\,H_2$$

Tego typu reakcję przeprowadza się najczęściej dla pochodnych acetylenu z wolnymi krańcowymi grupami alkinowymi, działając metalicznym sodem lub amidkiem sodowym w bezwodnym amoniaku **8.3.4.**

Sód przyłącza się do wiązań podwójnych (C=C), jeżeli co najmniej dwie grupy arylowe znajdują się przy atomach węgla połączonych tym wiązaniem:



Związki, w których tylko jeden atom węgla łańcucha alkenowego jest związany z grupą fenylową, przyłączają sód prawdopodobnie w reakcji przeniesienia jednego elektronu, prowadzącej do produktów dimerycznych **8.3.5**:

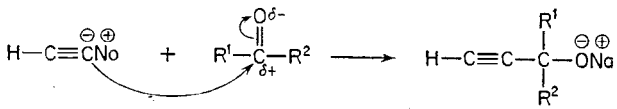


Reaktywne alkilowe związki sodu reagują z halogenkami alkilowymi zgodnie z *reakcją Wurtza* **8.3.6**:

$$RX + R^1Na \rightarrow RR^1 + NaX$$

W szeregu halogenków, jodki są na ogół dogodniejsze w użyciu niż bromki, chlorki zaś stosuje się bardzo rzadko. W rzędzie alifatycznych halogenków najłatwiej reagują halogenki pierwszorzędowe a najtrudniej trzeciorzędowe, co wynika z mechanizmu reakcji nukleofilowego podstawienia dwucząsteczkowego.

Związki sodoorganiczne reagują z aldehydami, ketonami i dwutlenkiem węgla dając odpowiednio alkohole drugorzędowe, alkohole trzeciorzędowe i kwasy karboksylowe. Ponieważ otrzymywanie tych związków przeprowadza się najczęściej stosując związki litoorganiczne lub magnezoorganiczne, w niniejszym rozdziale ograniczono się do przedstawienia reakcji acetylenków sodowych z ketonami lub aldehydami w obecności bezwodnego amoniaku **8.3.8.** Jest to klasyczny przykład reakcji nukleofilowego przyłączenia, gdzie wytworzony w wyniku polaryzacji wiązania C—Na karboanion atakuje centrum elektrofilowe, jakie stanowi węgiel grupy karbonylowej aldehydu lub ketonu. W wyniku reakcji tworzy się nowe wiązanie C—C:



Uwaga! Przy pracy z sodem należy zachować szczególną ostrożność. Wszystkie preparaty należy wykonywać w okularach ochronnych.

8.3.1. Otrzymywanie związków sodoorganicznych z chlorków alkilowych [4]

Z 0,5 mola atomów sodu w 200 cm^3 bezwodnego toluenu sporządza się piasek sodowy (patrz **1.7.2**). Po oziębieniu mieszaniny dekantuje się toluen i dodaje odpowiedni rozpuszczalnik. Przepuszczając przez aparaturę azot, wkrapla się 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego chlorku alkilu w 30 cm^3 rozpuszczalnika, zachowując właściwą temperaturę reakcji (tab. 8.9). Otrzymany w ten sposób związek sodoorganiczny stosuje się do dalszych reakcji.

Tabela 8.9

Otrzymywanie związków sodoorganicznych z chlorków alkilowych

Substrat	Produkt		
	wzór	rozpuszczalnik	temperatura reakcji [°C]
C_3H_7Cl *1*	C_3H_7Na *2*	toluen	−5
n-C_4H_9Cl *3*	*n*-C_4H_9Na *4*	eter naftowy	18–20
n-$C_5H_{11}Cl$ *5*	*n*-$C_5H_{11}Na$ *6*	*n*-oktan	0
n-$C_8H_{17}Cl$ *7*	*n*-$C_8H_{17}Na$ *8*	eter naftowy	−10

8.3.2. Otrzymywanie fenylosodu

Do zawiesiny piasku sodowego, otrzymanego z 0,5 mola atomów sodu w 200 cm^3 toluenu wg 1.7.2, dodaje się, w temperaturze pokojowej, 2 cm^3 roztworu zawierającego 0,2 mola cząsteczek chlorobenzenu w 20 cm^3 toluenu. Po 5 minutach rozpoczyna się reakcja, co poznaje się po wzroście temperatury mieszaniny. Pozostałą część roztworu wkrapla się z taką prędkością, aby temperatura nie przekroczyła 35–40°C. Wydajność reakcji około 85%.

8.3.3. Otrzymywanie trifenylometylosodu

A. *W roztworze rozpuszczalników organicznych.* 5 g trifenylochlorometanu rozpuszcza się w 40 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego i 40 cm^3 bezwodnego benzenu. Dodaje się 2 g sodu i całość miesza przez 2 h. Wydajność reakcji około 85%.

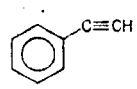
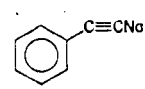
B. *W roztworze bezwodnego amoniaku.* 5 g trifenylochlorometanu dodaje się do 0,83 g metalicznego sodu rozpuszczonego w 30 cm^3 bezwodnego amoniaku. Po zakończeniu reakcji dodaje się ostrożnie 50 cm^3 toluenu. Nierozpuszczalny chlorek sodowy oddziela się przez dekantację roztworu toluenowego, zawierającego otrzymany trifenylometylosód.

8.3.4. Otrzymywanie acetylenków sodowych z pochodnych acetylenu

Do roztworu 0,25 mola atomów sodu w 100 cm^3 bezwodnego amoniaku dodaje się parę miligramów azotanu żelazawego i miesza przez 1 h. W tym czasie barwa roztworu zmienia się z niebieskiej na szarą. Do utworzonego amidku sodowego wkrapla się, energicznie mieszając, 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego związku acetylenowego. Po wkropleniu roztwór miesza się przez 15 min. Otrzymany acetylenek stosuje się do dalszych reakcji (tab. 8.10).

Tabela 8.10

Otrzymywanie acetylenków sodowych z pochodnych acetylenu

Substrat	Produkt	
	wzór	wyd. [%]
$C_3H_7—C{\equiv}CH$ *1*	$C_3H_7—C{\equiv}CNa$ *2*	40
$n\text{-}C_5H_{11}—C{\equiv}CH$ *3*	$n\text{-}C_5H_{11}—C{\equiv}CNa$ *4*	60
 *5*	 *6*	50

8.3.5. Reakcje przyłączania sodu do związków zawierających wiązanie podwójne

Do około 0,5 mola atomów sodu (w postaci piasku sodowego) w 250 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego dodaje się 2–3 g odpowiedniego związku nienasyconego. Kolbę z mieszaniną reakcyjną zamyka się w atmosferze azotu i wytrząsa (np. na wytrząsarce) do momentu całkowitego przereagowania sodu, o czym świadczy barwa roztworu. Jeżeli, pomimo wytrząsania, reakcja nie rozpoczyna się, mieszaninę należy zostawić na dłuższy czas, aż do pojawienia się barwy roztworu (tab. 8.11).

Tabela 8.11

Reakcje przyłączania sodu do związków zawierających wiązania podwójne

Substrat	Produkt		
	wzór	czas reakcji	barwa roztworu
$C_6H_5-CH=CH-C_6H_5$ *1*	$C_6H_5-CH(Na)-CH(Na)-C_6H_5$ *2*	4 dni	żółty roztwór, czerwonofioletowy kryształ
$HC=CH-C(=C)-C_6H_5$ (HC=CH, C_6H_5, C_6H_5) *3*	$HC=CH-C(Na)-C(Na)-C_6H_5$ (HC=CH, C_6H_5, C_6H_5) *4*	natychmiast	krwawoczerwony roztwór
$C_6H_5-C(C_6H_5)=C(C_6H_5)-CH_2C_6H_5$ *5*	$C_6H_5-C(Na)(C_6H_5)-C(Na)(C_6H_5)-CH_2-C_6H_5$ *6*	3 dni	czerwony roztwór
$C_6H_5-C(C_6H_5)=CH_2$ *7*	$C_6H_5-C(Na)(C_6H_5)-CH_2-CH_2-C(Na)(C_6H_5)-C_6H_5$ *8*	3 dni	czerwony osad

8.3.6. Reakcja Wurtza z halogenkami alkilowymi

Do 2 moli atomów drobno pokrojonego sodu dodaje się 1/5 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku alkilu i ogrzewa do łagodnego wrzenia. Po kilku minutach roztwór zabarwia się na niebiesko. Wyłącza się ogrzewanie i porcjami, po 10 cm^3, dodaje się w ciągu 90 min pozostałe 4/5 mola cząsteczek halogenku. Podczas dodawania halogenku mieszaninę wstrząsa się energicznie. Reakcja przebiega jeszcze 2–3 h. Całość pozostawia się na noc. Wkrapla się 150 cm^3 alkoholu etylowego w ciągu 3 h, następnie mieszaninę 75 cm^3

Tabela 8.12

Reakcja Wurtza z halogenkami alkilowymi

Substrat	Produkt			
	wzór	t.wrz. [°C]	d_4^{20}	wyd. [%]
C_3H_7Br *1*	C_6H_{14} *2*	68,5–69	0,659	30
n-C_4H_9Br *3*	C_8H_{18} *4*	125	0,730	50
n-$C_5H_{11}Br$ *5*	$C_{10}H_{22}$ *6*	174	0,730	60

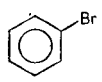
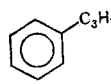
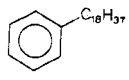
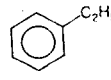
alkoholu etylowego i 75 cm³ wody w ciągu 1 h i 150 cm³ wody w ciągu 15 min. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez 3 h w celu rozłożenia sodu, rozcieńcza dużą ilością wody i oddziela warstwę węglowodoru. Surowy produkt suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i destyluje znad sodu przez kolumnę Vigreux (tab. 8.12).

8.3.7. Reakcja Wurtza z halogenkami arylowymi

2 mole atomów drobno pokrojonego sodu wprowadza się do 300 cm³ bezwodnego eteru dietylowego. Kolbę umieszcza się w łaźni z lodem i solą, po czym w temp. 0°C dodaje się w ciągu 5 min również ochłodzoną do temp. 0°C mieszaninę złożoną z 0,9 mola cząsteczek każdego halogenku. Samorzutna reakcja rozpoczyna się po około 45 min. W czasie reakcji (ok. 3 h) mieszaninę należy chłodzić, a następnie pozostawić w temperaturze pokojowej. Po upływie 12 h oddestylowuje się eter, a pozostałość poddaje destylacji, którą prowadzi się do momentu aż w kolbie pozostanie prawie sucha masa. Oddestylowanym

Tabela 8.13

Reakcja Wurtza z halogenkami arylowymi

Substrat		Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C]	t.t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	C_3H_7Br *2*	 *3*	157–158	—	75
4	n-$C_{18}H_{37}I$ *5*	 *6*	—	29 (alkohol etylowy)	35
7	C_2H_5Br *8*	 *9*	136	—	65

uprzednio eterem ekstrahuje się suchą pozostałość, a ekstrakty łączy z destylatem. Po osuszeniu i oddestylowaniu eteru surowy produkt poddaje się destylacji, stosując kolumnę Vigreux (tab. 8.13).

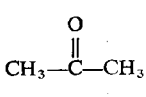
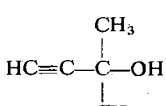
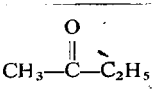
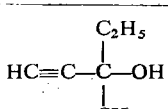
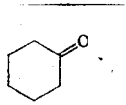
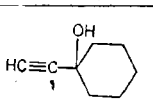
Uwaga! Suchą pozostałość należy bardzo ostrożnie rozłożyć alkoholem etylowym.

8.3.8. Reakcje acetylenków sodowych ze związkami zawierającymi ugrupowanie karbonylowe

1 mol cząsteczek monoacetylenku sodowego sporządza się z 1 mola atomów sodu i 1 dm^3 bezwodnego amoniaku. Podczas dodawania metalicznego sodu przepuszcza się szybkim strumieniem suchy acetylen. Po dodaniu całej ilości sodu przerywa się dopływ acetylenu i, mieszając, wkrapla w ciągu 1 h 1 mol cząsteczek odpowiedniego aldehydu lub ketonu. Całość miesza się jeszcze 3 h i zostawia na noc w celu odparowania amoniaku. Pozostałość hydrolizuje się wodą z lodem, a następnie zakwasza 50%-owym roztworem wodnym kwasu siarkowego. Roztwór wodny ekstrahuje się eterem, ekstrakt przemywa wodnym roztworem chlorku sodowego i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu eteru właściwą frakcję destyluje się przy użyciu nasadki z deflegmatorem (tab. 8.14).

Tabela 8.14

Reakcje acetylenków sodowych ze związkami zawierającymi ugrupowanie karbonylowe

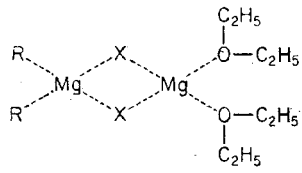
Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 1	 2	103–104	55
 3	 4	120–121	70
 5	 6	74–76/20	50

8.4. ZWIĄZKI MAGNEZOORGANICZNE

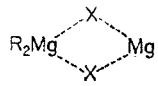
Połączenia powstające w wyniku reakcji halogenków organicznych z magnezem nazywane są *odczynnikami Grignarda*:

$$RX + Mg \rightarrow RMgX$$

Strukturę związku Grignarda przedstawia się za pomocą wzoru R—Mg—X. Istnieją jednak podstawy do przypuszczeń, że taki wzór może nie być poprawny dla odczynnika w roztworze eterowym. Roztwory te podczas zatężania pod zmniejszonym ciśnieniem stają się lepkie i zatrzymują eter, co wskazuje na chemiczne związanie eteru. Cząsteczki eteru ulegają skoordynowaniu przez atom magnezu za pośrednictwem niewiążących par elektronowych atomu tlenu:

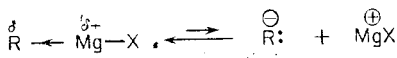


Wykazano również, że roztwory eterowe odczynnika Grignarda zawierają cząsteczki dialkilomagnezu (R_2Mg) i chlorku magnezowego ($MgCl_2$) w stosunku 1:1 i dlatego bardziej właściwym sposobem przedstawienia wzoru jest budowa mostkowa, odpowiadająca kompleksowi R_2Mg i MgX_2:



Jest to o tyle prawdopodobne, że roztwór czystego dialkilomagnezu i chlorku magnezowego nie różni się swoimi właściwościami od eterowego roztworu odczynnika Grignarda, a czysty R_2Mg wykazuje reakcje charakterystyczne dla związku Grignarda. Dla uproszczenia w równaniach reakcji stosuje się jednak wzór RMgX.

Nieprawdopodobnym jest, aby w roztworach odczynnika Grignarda obecne były wolne aniony alkilowe lub arylowe, tworzące się na skutek jonizacji:



Roztwory te są bowiem trwałe, podczas gdy związki sodoorganiczne (w których zakłada się istnienie anionów) natychmiast reagują z eterem. Grupa węglowodorowa jest jednak bez wątpienia nosicielem pewnego ładunku ujemnego, o czym świadczy przebieg większości reakcji z udziałem odczynnika Grignarda, w których anionowy atom węgla atakuje dodatnie centrum substratu.

Związki magnezoorganiczne otrzymuje się najczęściej w reakcji metalicznego magnezu z halogenkami organicznymi. Najdogodniejszymi halogenkami do otrzymywania związków magnezoorganicznych są bromki organiczne. Chlorki, ze względu na małą reaktywność i tworzenie nierozpuszczalnego osadu chlorku magnezowego, jak również jodki, mogące reagować z powstałym odczynnikiem Grignarda, są w mniejszym stopniu wykorzystywane w syntezie organicznej. Fluorki magnezoorganiczne nie są znane.

W szeregu alifatycznych halogenków reaktywność zmienia się w kolejności: pierwszo- > drugo- > trzeciorzędowe.

W reakcji otrzymywania związków magnezoorganicznych najczęściej stosowanym rozpuszczalnikiem jest bezwodny eter dietylowy **8.4.1.** Do otrzymywania mniej reaktyw-

nych związków magnezoorganicznych, np. bromków alkenomagnezowych **8.4.2** lub halogenków alkinomagnezowych **8.4.3**, stosuje się rozpuszczalniki o wyższej temperaturze wrzenia, jak: tetrahydrofuran, eter di-*n*-butylowy, dioksan itp.

W celu przeprowadzenia mało reaktywnych halogenków organicznych w ich magnezoorganiczne pochodne, do eterowego roztworu halogenku organicznego dodaje się niekiedy równomolową ilość bromku etylu i wkrapla do takiej ilości magnezu, która jest wystarczająca do reagowania z obydwoma halogenkami. Wspomagający bromek oczyszcza i aktywuje powierzchnię magnezu i odpowiedzialny jest za końcową wydajność związku magnezoorganicznego. Ponieważ w wyniku reakcji tworzy się również C_2H_5MgBr, istnieje możliwość otrzymania mieszaniny końcowych produktów, trudnej do rozdzielenia. Lepszym od bromku etylu okazał się 1,2-dibromoetan, który reagując z magnezem tworzy etylen i bromek magnezowy:

$$Br—CH_2CH_2—Br + Mg \rightarrow MgBr_2 + H_2C{=}CH_2$$

Oczyszcza on przy tym powierzchnię magnezu i jest katalizatorem reakcji, przy czym nie tworzy w mieszaninie drugiego odczynnika Grignarda. Przykładem takiej reakcji jest otrzymywanie związków magnezoorganicznych z trudno reagujących halogenków heterocyklicznych **8.4.4.**

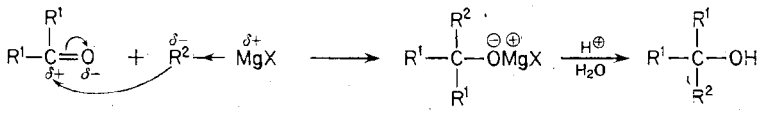
Duża reaktywność związków magnezoorganicznych spowodowała, że stały się one bardzo użyteczne w syntezie organicznej. Stosując je w reakcjach z odpowiednimi komponentami można otrzymać wiele różnych klas związków (tab. 8.15).

Odczynnik Grignarda reaguje ze związkami posiadającymi kwasowy wodór (alkohole, aminy, acetylen) tworząc węglowodór RH i odpowiednie sole magnezowe, np.:

$$RMgX + C_2H_5OH \rightarrow RH + C_2H_5OMgX$$

Reakcja ta stanowi również podstawę analitycznej metody oznaczania liczby kwasowych atomów wodoru w cząsteczce związku organicznego.

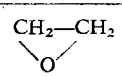
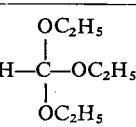
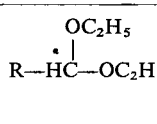
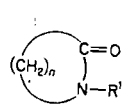
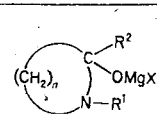
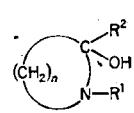
Związki magnezoorganiczne przyłączają się do atomu węgla grupy karbonylowej aldehydu lub ketonu według reakcji nukleofilowego przyłączenia. W wyniku reakcji powstaje odpowiedni alkoholan magnezowy, którego hydroliza prowadzi do alkoholu **8.4.5**:



Odpowiednio w reakcji związków magnezoorganicznych z aldehydem mrówkowym otrzymuje się alkohole pierwszorzędowe, w reakcji z wyższymi aldehydami — alkohole drugorzędowe, a w reakcji z ketonami alkohole trzeciorzędowe. Reakcją uboczną, zachodzącą podczas przyłączania odczynnika Grignarda do ketonu, jest redukcja ketonu do alkoholu drugorzędowego. Reakcja ta dominuje w przypadku reagentów mających duże objętościowo grupy węglowodorowe. Prawdopodobny mechanizm redukcji można porównać do mechanizmu reakcji Meerweina–Ponndorfa–Verleya. Inną uboczną reakcją, zachodzącą podczas działania odczynnika Grignarda na aldehydy i ketony, jest oderwanie atomu wodoru w pozycji α z cząsteczki związku karbonylowego, z jednoczesnym utworzeniem węglowodoru i anionu związku karbonylowego. Tak więc w wyniku tej reakcji zmniejsza się

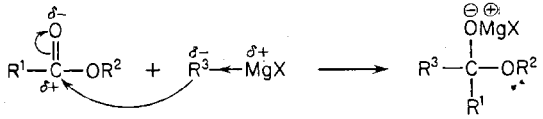
Tabela 8.15

Wykorzystanie odczynnika Grignarda w syntezie organicznej

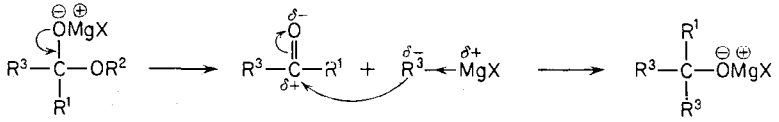
Substrat	Produktu	Produkt hydrolizy
R^1H	RH	—
O_2	$ROMgX$	ROH
CO_2	$RCOOMgX$	RCOOH
$H_2C{=}O$	RCH_2OMgX	RCH_2OH
R^1CHO	$R^1{-}CH(R){-}OMgX$	$R^1{-}CH(R){-}OH$
$R^1{-}C(=O){-}R^2$	$R^1{-}C(R^2)(R){-}OMgX$	$R^1{-}C(R^2)(R){-}OH$
$H_2C{=}C{=}O$	$CH_3{-}C(R){-}OMgX$	$CH_3{-}C(=O){-}R$
R^1COOR^2	$R{-}C(R^1){-}OMgX$	$R{-}C(R^1){-}OH$
	RCH_2CH_2OMgX	RCH_2CH_2OH
		RCHO
R^1CN	$R^1C{=}NMgX$	$R^1{-}C(=O){-}$
		
S_8	RSMgX	RSH
$SOCl_2$	$R{-}S(=O){-}R$	—
$CH_3{-}S(=O){-}CH_3$	—	RCH_2SCH_3

ilość związku magnezoorganicznego, co powoduje zmniejszenie wydajności całego procesu Pomimo reakcji ubocznych, przyłączanie odczynnika Grignarda do aldehydów i ketonów stanowi jedną z najważniejszych metod otrzymywania alkoholi.

Związki magnezoorganiczne w reakcji z estrami tworzą alkohole trzeciorzędowe **8.4.6.** W reakcji tej jedna cząsteczka estru reaguje z dwiema cząsteczkami związku magnezoorganicznego. W pierwszym etapie reakcji następuje atak jednej cząsteczki RMgX na węgiel grupy karbonylowej estru:

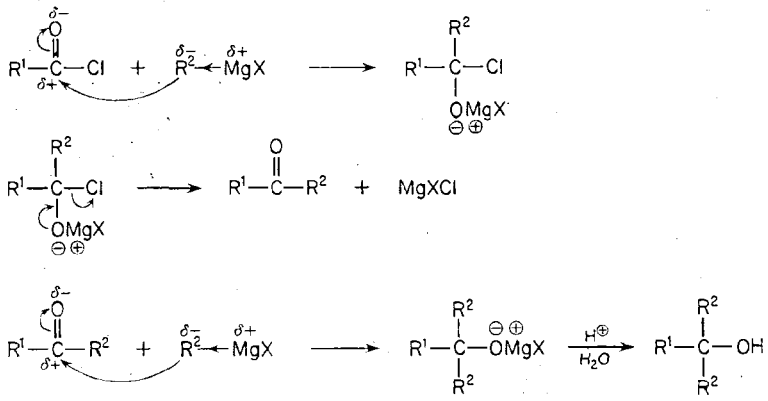


Powstający nietrwały produkt przejściowy rozpada się z utworzeniem ketonu. Keton reaguje z drugą cząsteczką RMgX tworząc alkohol trzeciorzędowy:

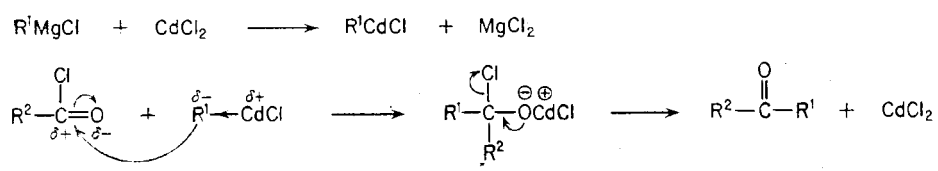


Reakcja ta jest bardzo przydatna do syntezy alkoholi trzeciorzędowych, zawierających w cząsteczce dwa jednakowe podstawniki alkilowe.

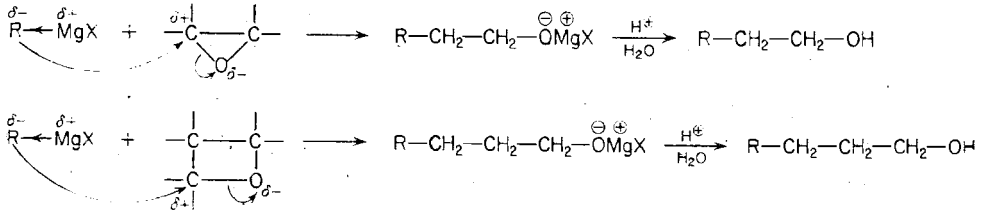
Prawie identyczny przebieg ma reakcja odczynnika Grignarda z chlorkami kwasowymi **8.4.7.** Tak jak w przypadku estrów, w wyniku reakcji dwóch cząsteczek związku magnezoorganicznego z jedną cząsteczką chlorku kwasowego otrzymuje się odpowiednie alkohole trzeciorzędowe:



Reakcje związków magnezoorganicznych z chlorkami kwasowymi można zatrzymać na stadium ketonu w przypadku, gdy podstawniki (R^1, R^2) są objętościowo dużymi grupami, lub jeśli odczynnik Grignarda przekształci się w związek kadmoorganiczny. Zaletą związków kadmoorganicznych jest niewielka reaktywność w stosunku do grup karbonylowych ketonów, co umożliwia zatrzymanie reacji z chlorkami kwasowymi na pierwszym etapie:

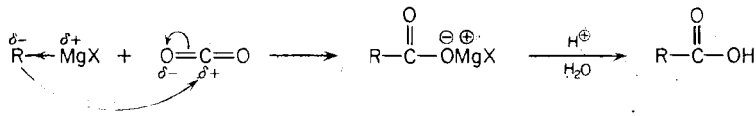


Związki magnezoorganiczne w reakcji z tlenkiem etylenu **8.4.8** lub tlenkiem trimetylenu **8.4.9** tworzą alkohole pierwszorzędowe, powiększone odpowiednio o dwa lub trzy atomy węgla w łańcuchu:



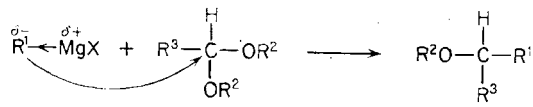
W przypadku wyższych epoksyalkanów głównym kierunkiem reakcji, zgodnie z mechanizmem nukleofilowego otwarcia pierścienia oksiranowego, jest ten, który prowadzi do alkoholi najbardziej podstawionych przy węglu w pozycji α. W niektórych przypadkach, zanim nastąpi atak odczynnika nukleofilowego, reakcję może komplikować wcześniejsze otwarcie pierścienia epoksydowego, spowodowane kwasowością halogenku alkilu. Unika się niepożądanego procesu stosując zamiast związków magnezoorganicznych alkilowe związki litu.

Odczynnik Grignarda reaguje łatwo z dwutlenkiem węgla tworząc sól magnezową kwasu organicznego, która po hydrolizie przechodzi w kwas karboksylowy **8.4.10**:



Reakcją uboczną może być przyłączenie drugiej cząsteczki związku magnezoorganicznego do atomu węgla grupy karbonylowej soli magnezowej kwasu karboksylowego i utworzenie ketonu. Wytworzony keton może z kolei przyłączyć następną cząsteczkę RMgX, co doprowadzić może do otrzymania alkoholu trzeciorzędowego. Reakcja uboczna staje się dominująca, jeżeli związek magnezoorganiczny występuje w nadmiarze.

Związki magnezoorganiczne reagują z acetalami **8.4.11.** Produktami reakcji z acetalem formaldehydu są etery alkoholi pierwszorzędowych, a z acetalami wyższych aldehydów — etery alkoholi drugorzędowych. Mechanizm reakcji jest podobny do reakcji odczynnika Grignarda ze związkami zawierającymi grupę karbonylową i polega na nukleofilowym przyłączeniu do atomu węgla związanego z grupami alkoksylowymi:

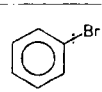
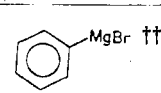
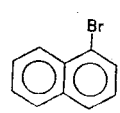
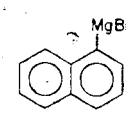
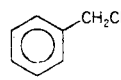
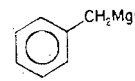


8.4.1. Otrzymywanie związków Grignarda w roztworze eterowym

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz (do wyrównywania ciśnienia), zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 1 mol atomów magnezu (wiórki) i, mieszając, wkrapla się 1/10 część roztworu sporządzonego z 1 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku organicznego i 400 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Po rozpoczęciu reakcji, którą można zainicjować przez dodanie kryształku jodu, 0,1 cm^3 tetrachlorku węgla lub podgrzanie kolby reakcyjnej (mętnienie roztworu), wkrapla się pozostałą część roztworu z taką szybkością, aby eter łagodnie wrzał. Po dodaniu całej ilości roztworu mieszaninę ogrzewa się łagodnie, aż przereaguje cały magnez (ok. 1 h) (tab. 8.16).

Tabela 8.16

Otrzymywanie odczynników Grignarda w roztworze eterowym

Substrat	Produkt wzór	Produkt wyd. [%]	Substrat	Produkt wzór	Produkt wyd. [%]
CH_3I *1*	CH_3MgI *2*	95	n-C_4H_9Br *15*	n-C_4H_9MgBr *16*	85
CH_3Br *3*	CH_3MgBr† *4*	95	 *17*	 *18*	94
C_2H_5I *5*	C_2H_5MgI *6*	93			
C_2H_5Br *7*	C_2H_5MgBr *8*	95	 *19*	 *20*	40
C_3H_7I *9*	C_3H_7MgI *10*	90			
C_3H_7Br *11*	C_3H_7MgBr *12*	92	 *21*	 *22*	90
n-C_4H_9I *13*	n-C_4H_9MgI *14*	85			

† W celu otrzymania bromku magnezoorganicznego, ampulkę z bromkiem metylu (t. wrz. 5°C) chłodzi się w lodzie, otwiera i łączy przez rurkę wypełnioną chlorkiem potasowym z kolbą reakcyjną. Szybkość dozowania odczynnika reguluje się ogrzewając ampulkę.

†† Chlorki magnezoarylowe otrzymuje się w roztworach eterów cyklicznych lub eterów dioli [5].

8.4.2. Otrzymywanie bromków alkenomagnezowych w tetrahydrofuranie [6]

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz (do wyrównywania ciśnienia), zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 0,1 mol atomów magnezu (wiórki) w 25–30 cm^3 wolnego od nadtlenków tetrahydrofuranu oraz kryształek jodu. Wkrapla się 0,5 cm^3 roztworu sporządzonego z 0,1 mola cząsteczek

odpowiedniego bromku alkenu i 25–30 cm^3 tetrahydrofuranu. Po rozpoczęciu reakcji, o czym świadczy odbarwienie roztworu (jeżeli reakcja nie rozpoczyna się, należy mieszaninę podgrzać), wkrapla się pozostałą część roztworu tak, aby utrzymywać temp. 40–50°C. Po wkropleniu mieszaninę ogrzewa się przez 30–60 min w temp. 70–80°C, do chwili przereagowania całej ilości magnezu. Roztwór powinien mieć barwę zielonobrązową (tab. 8.17).

Tabela 8.17

Otrzymywanie bromków alkenomagnezowych w tetrahydrofuranie

Substrat	Produkt	
	wzór	wyd. [%]
$CH_2=CHBr$ *1*	$CH_2=CHMgBr$ *2*	80
$CH_2=\underset{\displaystyle Br}{\underset{\vert}{C}}-CH_3$ *3*	$CH_2=\underset{\displaystyle MgBr}{\underset{\vert}{C}}-CH_3$ *4*	75
$CH_3-CH=CHBr$ *5*	$CH_3-CH=CHMgBr$ *6*	75
$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}=CHBr$ *7*	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}=CHMgBr$ *8*	75
$CH_3-CH=\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}-Br$ *9*	$CH_3-CH=\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}-MgBr$ *10*	75
$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}=\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}-Br$ *11*	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}=\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}-MgBr$ *12*	75

8.4.3. Otrzymywanie halogenków alkinomagnezowych w tetrahydrofuranie [7]

W kolbie umieszcza się 1 mol atomów magnezu (wiórki), niewielką ilość wolnego od nadtlenków tetrahydrofuranu i kryształek jodu lub 1 cm^3 bromku etylu. Następnie wkrapla się 5 cm^3 roztworu sporządzonego z 1 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku i takiej ilości tetrahydrofuranu, aby objętość całej mieszaniny wynosiła 250–300 cm^3. Po rozpoczęciu reakcji wkrapla się pozostałą część roztworu tak, aby temperatura nie przekroczyła 50°C. Po wkropleniu, mieszając, kontynuuje się ogrzewanie w temp. 80°C, aż do przereagowania całej ilości magnezu (1–2 h) (tab. 8.18).

Tabela 8.18

Otrzymywanie halogenków alkinomagnezowych w tetrahydrofuranie

Substrat	Produkt	
	wzór	wyd. [%]
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv CBr$ (*1*)	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2C\equiv CMgBr$ (*2*)	80
$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-CH_2-C\equiv CBr$ (*3*)	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-CH_2-C\equiv CMgBr$ (*4*)	85
$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-CH_2-C\equiv CCl$ (*5*)	$CH_3-\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}-CH_2-CH_2-C\equiv CMgCl$ (*6*)	85

8.4.4. Otrzymywanie odczynników Grignarda w obecności 1,2-dibromoetanu [8]

W kolbie umieszcza się 0,116 mola atomów magnezu (wiórki) i, mieszając, dodaje się 0,05 mola cząsteczek odpowiedniego halogenku organicznego w 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Mieszaninę ogrzewa się do łagodnego wrzenia i w ciągu 12 h wkrapla się roztwór 0,05 mola cząsteczek 1,2-dibromoetanu w 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego, z prędkością 1 kropli na 15 s. Na początku wytrąca się biały osad, który pod koniec reakcji rozpuszcza się. Po zakończonej reakcji mieszanina stanowi ciemnoszarą zawiesinę (tab. 8.19).

8.4.5. Reakcje odczynników Grignarda z aldehydami i ketonami

Do roztworu 0,25 mola cząsteczek odczynnika Grignarda w bezwodnym eterze dietylowym, mieszając, wkrapla się 0,2 mola cząsteczek odpowiedniego związku zawierającego grupę karbonylową, rozpuszczonego w 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną, mieszając, ogrzewa się przez 2 h, chłodzi i hydrolizuje przez dodanie 25 g pokruszonego lodu i wkraplanie 25%-owego roztworu wodnego kwasu solnego†, aż do rozpuszczenia osadu soli magnezowych. Wytworzone warstwy rozdziela się, wodną ekstrahuje eterem, a połączone wyciągi eterowe przemywa wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po osuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym oddestylowuje się eter, a surowy produkt krystalizuje lub destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 8.20).

† W przypadku otrzymywania alkoholi trzeciorzędowych kwas solny należy zastąpić 50%-owym roztworem wodnym chlorku amonowego.

Tabela 8.19

Otrzymywanie odczynników Grignarda w obecności 1,2-dibromoetanu

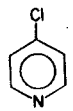
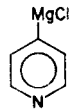
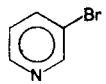
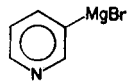
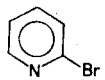
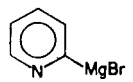
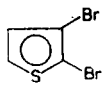
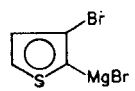
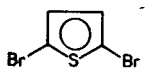
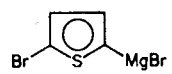
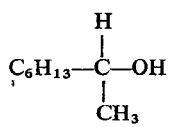
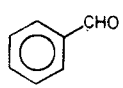
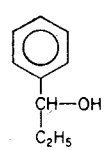
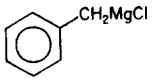
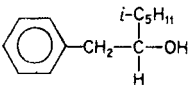
Substrat	Produkt	
	wzór	wyd. [%]
 1	 2	72
 3	 4	78
 5	 6	78
 7	 8	60
 9	 10	50

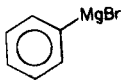
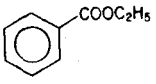
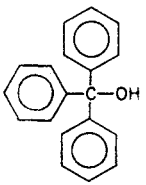
Tabela 8.20

Reakcje odczynników Grignarda z aldehydami i ketonami

Substraty		Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	n_D^{20}	wyd. [%]
$C_6H_{13}MgBr$ 1	CH_3CHO 2	 3	74/13	1,4245	44
C_2H_5MgBr 4	 5	 6	107/20	1,5257	78

C_2H_5MgBr *7*	$i\text{-}C_5H_{11}CHO$ *8*	$i\text{-}C_5H_{11}CH(OH)C_2H_5$ *9*	127	1,4175	68
C_2H_5MgBr *10*	$CH_3COC_2H_5$ *11*	$CH_3C(OH)(C_2H_5)_2$ *12*	122	1,4186	65
$n\text{-}C_4H_9MgBr$ *13*	CH_3COCH_3 *14*	$CH_3C(OH)(CH_3)C_4H_9$ *15*	137–140	—	70
 *16*	$i\text{-}C_5H_{11}CHO$ *17*	 *18*	118/20	1,5091	70

Otrzymywanie alkoholi w reakcjach odczynników Grignarda z estrami Tabela 8.21

Substraty		Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C]	t. t. [°C]	wyd. [%]
CH_3MgI *1*	$C_2H_5COOC_2H_5$ *2*	$CH_3C(OH)(CH_3)C_2H_5$ *3*	117–120	—	80
CH_3MgI *4*	$C_3H_7COOC_2H_5$ *5*	$CH_3C(OH)(CH_3)C_3H_7$ *6*	100–102	—	80
C_2H_5MgBr *7*	$CH_3COOC_2H_5$ *8*	$C_2H_5C(OH)(C_2H_5)CH_3$ *9*	122	—	65
 *10*	 *11*	 *12*	—	162	75

8.4.6. Otrzymywanie alkoholi w reakcjach odczynników Grignarda z estrami

Do 0,25 mola cząsteczek odczynnika Grignarda w bezwodnym eterze dietylowym, mieszając, wkrapla się 0,125 mola cząsteczek odpowiedniego estru w 25 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Po wkropleniu, mieszając, całość ogrzewa się przez 2 h. Po ochłodzeniu hydrolizuje się sole magnezowe 50%-owym roztworem wodnym amoniaku i 25 g lodu. Oddziela się warstwy, a wodną ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu eteru, produkt destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 8.21).

8.4.7. Otrzymywanie ketonów w reakcjach odczynników Grignarda z chlorkami kwasowymi

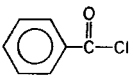
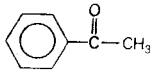
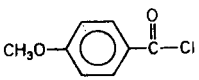
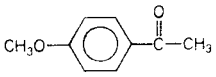
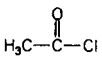
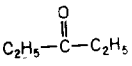
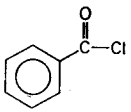
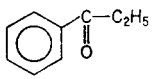
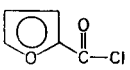
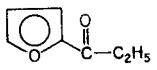
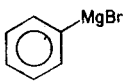
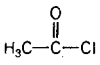
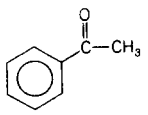
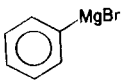
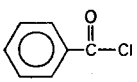
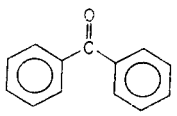
Z 0,3 mola cząsteczek bromku organicznego i 0,3 mola atomów magnezu (wiórki) sporządza się odczynnik Grignarda. Do przesączonego od resztek magnezu odczynnika Grignarda, chłodząc mieszaniną lód–woda, dodaje się 0,05 mola cząsteczek odpowiedniego chlorku kwasowego w 40 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Niekiedy w celu zapoczątkowania reakcji mieszaninę należy ogrzać. Po zainicjowaniu reakcji pozostałe 0,16 mola cząsteczek chlorku kwasowego dodaje się tak, aby eter łagodnie wrzał. W przypadku chlorków kwasów alifatycznych reakcja jest bardzo gwałtowna i po zainicjowaniu reakcji wskazane jest chłodzenie mieszaniny reakcyjnej w trakcie dodawania pozostałej porcji chlorku kwasowego. Po zakończeniu samorzutnej reakcji mieszaninę ogrzewa się w łagodnym wrzeniu przez 1 h. Po ochłodzeniu dodaje się ostrożnie pokruszony lód i wodę oraz rozcieńczony kwas siarkowy w ilości wystarczającej do rozpuszczenia osadu. Warstwę eterową oddziela się i przemywa kolejno wodą, rozcieńczonym roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ponownie wodą. Po osuszeniu oddestylowuje się eter, a produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 8.22).

8.4.8. Otrzymywanie alkoholu *n*-heksylowego w reakcji bromku *n*-butylomagnezowego z tlenkiem etylenu

Do ochłodzonego, mieszaniną lodu z solą, roztworu 1,5 mola cząsteczek bromku *n*-butylomagnezowego w 500 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego wprowadza się 90 g tlenku etylenu przez rurkę, której koniec znajduje się około 2 cm nad powierzchnią cieczy. Zbiornik tlenku etylenu przed otwarciem należy ochłodzić mieszaniną oziębiającą. Tlenek etylenu wprowadza się z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie wzrosła powyżej 10°C. Po wprowadzeniu całej ilości tlenku etylenu usuwa się mieszaninę oziębiającą, co powoduje wzrost temperatury i łagodne wrzenie roztworu. Gdy ustanie samorzutne wrzenie, mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 30 min, a następnie oddestylowuje 250 cm^3 eteru. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 250 cm^3 bezwodnego benzenu i kontynuuje

Tabela 8.22

Otrzymywanie ketonów w reakcjach odczynników Grignarda z chlorkami kwasowymi

Substraty		Produkt		
		wzór	t. wrz. (°C/hPa)	wyd. [%]
CH_3MgBr *1*	 *2*	 *3*	90/21	80
CH_2MgBr *4*	 *5*	 *6*	108/25	80
C_2H_5MgBr *7*	 *8*	 *9*	77–79	45
C_2H_5MgBr *10*	 *11*	 *12*	204–207	45
C_2H_5MgBr *13*	 *14*	 *15*	77–82/20	55
 *16*	 *17*	 *18*	87/17	80
 *19*	 *20*	 *21*	170–172/25	55

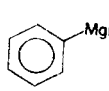
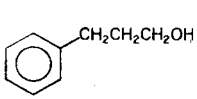
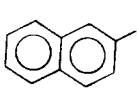
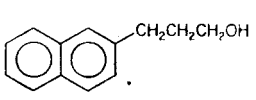
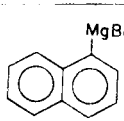
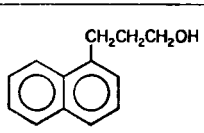
destylację, ciągle mieszając, aż temperatura par destylatu osiągnie 65°C. Następnie mieszaninę ogrzewa się przez 30 min pod chłodnicą zwrotną. Ochłodzoną mieszaninę hydrolizuje się 500 cm^3 wody z lodem i 30%-owym roztworem wodnym kwasu siarkowego, aż do rozpuszczenia osadu. Mieszaninę poddaje się destylacji z parą wodną, odbierając 2 dm^3 destylatu. Oddziela się warstwę olejową, a wodną poddaje ponownej destylacji z parą wodną. Uzyskany drugi rzut oleju dołącza się do uprzednio otrzymanej warstwy olejowej. Surowy alkohol ogrzewa się na łaźni wodnej, mieszając, z 250 cm^3 20%-owego roztworu wodnego wodorotlenku sodowego i ponownie destyluje się z parą wodną. Oddzielony olej suszy się i destyluje. Alkohol *n*-heksylowy (t. wrz. 154–157°C) otrzymuje się z wydajnością 60%.

8.4.9. Otrzymywanie alkoholi w reakcji odczynników Grignarda z tlenkiem trimetylenu

Do oziębionego eterowego roztworu 0,1 mola cząsteczek odczynnika Grignarda, mieszając, wkrapla się roztwór 0,1 mola cząsteczek tlenku trimetylenu w trzykrotnej objętości bezwodnego eteru dietylowego. Po zakończeniu reakcji, przebiegającej początkowo egzotermicznie z jednoczesnym wydzielaniem białego osadu, mieszaninę ogrzewa się we wrzeniu przez 1 h. Dodaje się około 100 cm^3 bezwodnego benzenu, oddestylowuje eter przy użyciu kolumny Vigreux, a pozostałość reakcyjną ogrzewa się przez 4 h. Po ochłodzeniu hydrolizuje się nasyconym roztworem chlorku amonowego. Oddziela się warstwy, po czym benzenową suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika produkt destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 8.23).

Tabela 8.23

Otrzymywanie alkoholi w reakcjach odczynników Grignarda z tlenkiem trimetylenu

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	n_D^{20}	wyd. [%]
 1	 2	110–112/13	1,5288	84
 3	 4	120–121/9	—	60
 † 5	 6	118–119/1, 5	1,6160	80

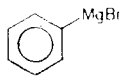
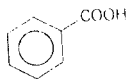
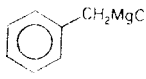
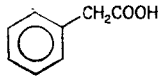
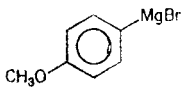
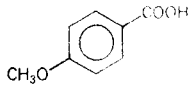
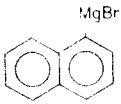
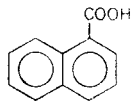
† Na 0,06 mola cząsteczek tlenku trimetylenu używa się 0,1 mola cząsteczek bromku 1-naftylomagnezowego.

8.4.10. Otrzymywanie kwasów karboksylowych w reakcji odczynników Grignarda z dwutlenkiem węgla

Roztwór 1 mola cząsteczek odczynnika Grignarda w bezwodnym eterze dietylowym wlewa się do 1,5 kg sproszkowanego suchego lodu, przykrytego 600 cm^3 bezwodnego eteru

Tabela 8.24

Otrzymywanie kwasów karboksylowych w reakcjach odczynników Grignarda z dwutlenkiem węgla

Substrat	Produkt			
	wzór	t. t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
n-C_4H_9MgBr *1*	n-C_4H_9COOH *2*	—	182–185	35
 *3*	 *4*	120	—	90
 *5*	 *6*	76	144/16	80
 *7*	 *8*	183–185	—	90
 *9*	 *10*	160–161	—	85

dietylowego. Po upływie 1 h, gdy nadmiar dwutlenku węgla wyparuje, roztwór zakwasza się, biorąc 400 cm^3 ochłodzonego roztworu kwasu solnego o stężeniu 6 mol/dm^3. Wytworzony kwas karboksylowy ekstrahuje się wodnym roztworem amoniaku, po czym wodny ekstrakt alkaliczny zakwasza stężonym kwasem solnym. Osad odsącza się lub ekstrahuje chloroformem (tab. 8.24).

8.4.11. Reakcje odczynników Grignarda z acetalami [9]

W kolbie umieszcza się 0,1 mola cząsteczek odpowiedniego acetalu, 0,1 mola atomów magnezu (wiórki) i 40 cm^3 kumenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia i wkrapla powoli 0,1 mola cząsteczek halogenku alkilu. Po wkropleniu całej ilości halogenku oddestylowuje się wytworzony eter. Pozostałość oziębia się i rozkłada przez wkroplenie również oziębionego roztworu wodnego chlorku amonowego. Surowy produkt redestyluje się przez kolumnę Vigreux (tab. 8.25).

Tabela 8.25

Reakcje odczynników Grignarda z acetalami

Substraty		Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
CH_3MgI *1*	$H_3C-C(OC_2H_5)_2-H$ *2*	$H_3C-C(OC_2H_5)(CH_3)-H$ *3*	53	65
C_2H_5MgBr *4*	$H_3C-C(OC_2H_5)_2-H$ *5*	$H_3C-C(OC_2H_5)(C_2H_5)-H$ *6*	82	85
C_2H_5MgBr *7*	$H-C(OC_2H_5)_2-H$ *8*	$H-C(OC_2H_5)(C_2H_5)-H$ *9*	63	40
n-C_3H_7MgBr *10*	$H_3C-C(OC_2H_5)_2-H$ *11*	$H_3C-C(OC_2H_5)(n\text{-}C_3H_7)-H$ *12*	104	70

8.5. ZWIĄZKI CYNKOORGANICZNE (REAKCJA REFORMATSKIEGO)

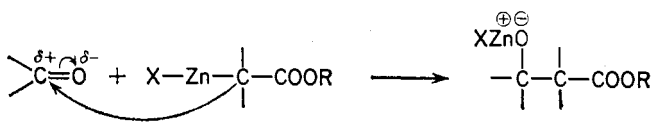
Związki cynkoorganiczne były bardzo użyteczne w syntezie organicznej. Jednakże zostały prawie całkowicie wyparte przez wygodniejsze do otrzymania i bardziej reaktywne związki Grignarda. Wyjątkiem, dającym pierwszeństwo tym związkom przed związkami magnezoorganicznymi, jest reakcja α-halogenoestrów z aldehydami, ketonami i estrami w obecności cynku, zwana *reakcją Reformatskiego*. Mechanizm tej reakcji jest kilkuetapowy:

1. Otrzymywanie halogenku cynkoorganicznego:

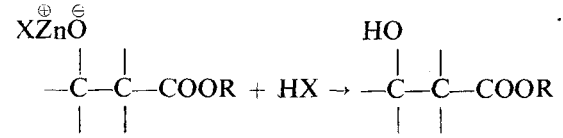
$$Zn + X-\underset{|}{\overset{|}{C}}-COOR \rightarrow X-Zn-\underset{|}{\overset{|}{C}}-COOR$$

X = Cl, Br, I

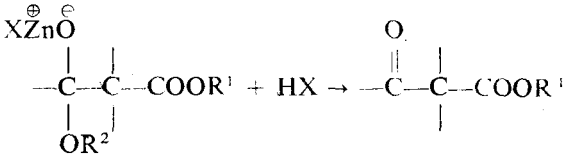
2. Atak związku metaloorganicznego na centrum elektrofilowe z utworzeniem wiązania węgiel–węgiel:



3. Hydroliza kwasowa, prowadząca w przypadku aldehydów i ketonów do β-hydroksyestrów:

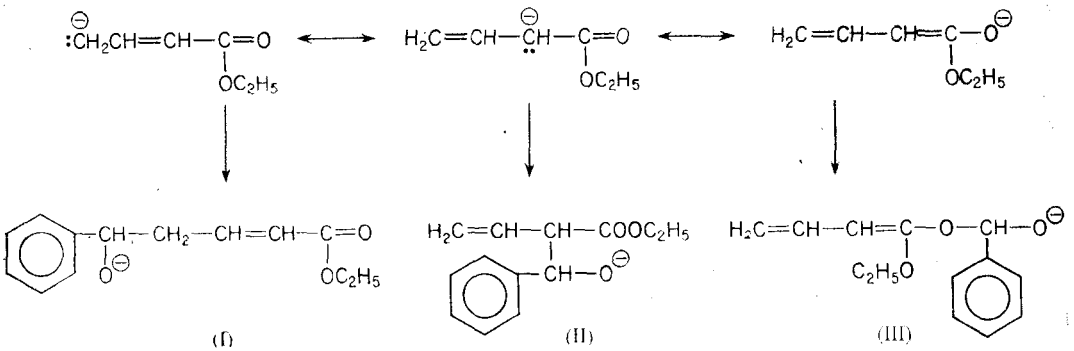


a w przypadku estrów do β-oksoestrów:



Reaktywność związków karbonylowych maleje w szeregu: RCHO > R_2CO > RCOOR.

Najdogodniejszymi α-halogenoestrami w reakcji Reformatskiego są α-jodo- i α-bromoestry **8.5.1** i **8.5.2.** α-Chloroestry reagują powoli, a α-fluoroestry nie ulegają reakcji Reformatskiego. Stosując zamiast α-halogenoestrów ich winylowe pochodne można znacznie przedłużyć łańcuch węglowy związków. Z tego też względu γ-bromokrotonian etylu **8.5.3** stał się cenionym odczynnikiem w reakcji Reformatskiego. Ze względu na budowę γ-bromokrotonianu etylu przyłączenie komponentu zawierającego grupę karbonylową może nastąpić zarówno do γ jak i do α atomu węgla. Anion powstający podczas działania cynku na γ-bromokrotonian etylu może występować w obecności związku z grupą karbonylową w trzech mezomerycznych strukturach:



Podczas hydrolizy związki otrzymane z karboanionów (I) i (II) tworzą estry odpowiadające przyłączeniu γ i α, a struktura (III) daje związek, który po hydrolizie przechodzi w dehalogenowany ester i inne związki zawierające grupę karbonylową.

Reakcję Reformatskiego przeprowadza się najczęściej w roztworach benzenu, toluenu lub eteru, lub w ich mieszaninach. Trudniej reagujące związki rozpuszcza się w tetrahydrofuranie, dioksanie [10] lub w ich mieszaninie z eterem. Cynk stosuje się w postaci proszku, folii, wiórków lub waty. Duże znaczenie ma czystość powierzchni cynku, którą aktywuje się przez kolejne przemycie 2%-owym roztworem kwasu solnego, wodą, alkoholem, acetonem i bezwodnym eterem. Tak aktywowany cynk suszy się w temp. 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Aktywację cynku można również przeprowadzić ogrzewając go z niewielką ilością jodu. W reakcji Reformatskiego oprócz cynku stosuje się niekiedy magnez

8.5.4, chlorek rtęciowy [11], chlorek miedziowy, chlorek kobaltowy i bromek kobaltowy [12]. Odczynniki te stosuje się w przypadku małej aktywności α-halogenoestru.

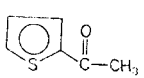
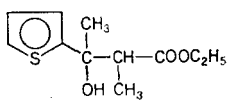
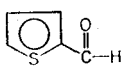
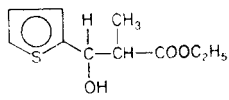
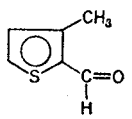
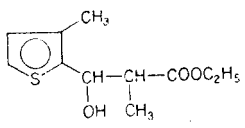
Tworzące się w reakcji związki cynkoorganiczne hydrolizuje się rozcieńczonym kwasem solnym lub siarkowym. Jednakże dodatek kwasów mineralnych często może prowadzić do procesów ubocznych i dlatego, aby temu zapobiec, stosuje się kwas octowy [13], kwas winowy [14] lub chlorek amonowy [15].

8.5.1. Reakcja Reformatskiego przy użyciu α-bromooctanu etylu [16]

W kolbie trójszyjnej umieszcza się 0,31 mola atomów sproszkowanego cynku i kilka cm^3 roztworu sporządzonego z 0,25 mola cząsteczek bromoestru, 0,31 mola cząsteczek aldehydu lub ketonu, 40 cm^3 benzenu i 40 cm^3 toluenu. Po dodaniu kryształku jodu, mieszając, całość ogrzewa się w celu zainicjowania reakcji. Następnie wkrapla się pozostałą część roztworu tak, aby roztwór łagodnie wrzał. Mieszaninę ogrzewa się 1 h, oziębia i dodaje się 200 cm^3 10%-owego roztworu kwasu solnego z lodem. Warstwę organiczną oddziela się, a wodną ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się dwa razy, po 100 cm^3, wodą, 20%-owym roztworem wodnym węglanu sodowego i powtórnie 25 cm^3 wody. Po osuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowaniu rozpuszczalnika, produkt destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 8.26).

Tabela 8.26

Reakcja Reformatskiego przy użyciu α-bromooctanu etylu

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	n_D^{30}	wyd. [%]
 1	 2	103–107/4	1,5168	55
 3	 4	122/5	1,5151	50
 5	 6	139/5	1,5170	45

8.5.2. Otrzymywanie 1-hydroksycykloheksylooctanu etylu [17]

Przygotowuje się roztwór z 400 cm^3 benzenu, 350 cm^3 toluenu, 1 mola cząsteczek α-bromooctanu etylu i 1 mola cząsteczek cykloheksanonu. 150 cm^3 tego roztworu umieszcza

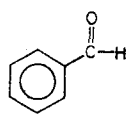
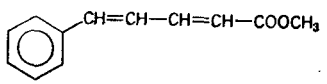
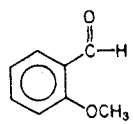
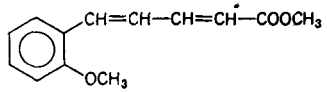
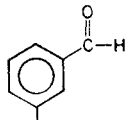
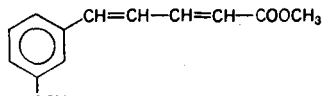
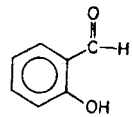
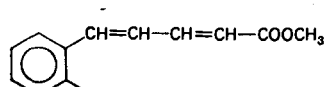
się w kolbie i dodaje 1 mol atomów cynku (folia pocięta na wstążki). Dodaje się kryształek jodu i mieszając ogrzewa na łaźni wodnej. Z chwilą rozpoczęcia burzliwej reakcji, dodaje się pozostałą część roztworu z taką prędkością, aby roztwór łagodnie wrzał. Po dodaniu roztworu całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 2 h. Po ochłodzeniu mieszaninę hydrolizuje się rozcieńczonym roztworem wodnym kwasu siarkowego, w ilości potrzebnej do rozpuszczenia wodorotlenku cynkowego. Warstwę organiczną oddziela się, suszy i po oddestylowaniu rozpuszczalników destyluje. 1-Hydroksycykloheksylooctan etylu (t. wrz. 86–89°C/250 Pa) otrzymuje się z wydajnością 60%.

8.5.3. Reakcja Reformatskiego przy użyciu γ-bromokrotonianu metylu [18]

0,012 mola atomów cynku, 5 cm^3 tetrahydrofuranu i kryształek jodu, mieszając, ogrzewa się do wrzenia i dodaje 0,01 mola cząsteczek aldehydu oraz 0,012 mola cząsteczek γ-bromokrotonianu metylu w 25 cm^3 tetrahydrofuranu. Ogrzewanie kontynuuje się przez 15 min, następnie oziębia i zakwasza rozcieńczonym kwasem siarkowym. Mieszaninę ekstrahuje się eterem. Warstwę eterową oddziela się, przemywa roztworem wodnym węglanu sodowego i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu eteru su-

Tabela 8.27

Reakcja Reformatskiego przy użyciu γ-bromokrotonianu metylu

Substrat	Produkt		
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	83 (eter naftowy)	20
 *3*	 *4*	42 (eter naftowy)	20
 *5*	 *6*	126 (metanol)	40
 *7*	 *8*	144 (eter dietylowy)	20

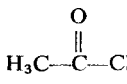
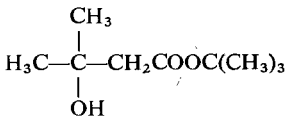
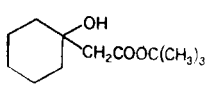
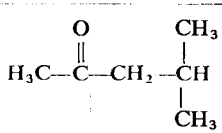
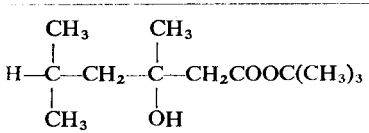
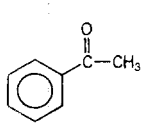
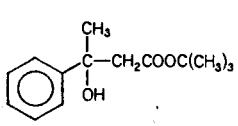
rowy hydroksyester rozpuszcza się w 50 cm^3 benzenu i ogrzewa łagodnie ze 100 mg kwasu *p*-toluenosulfonowego przy użyciu nasadki azeotropowej. Po usunięciu całej ilości wody roztwór miesza się z eterem (poprzednio oddestylowanym), przemywa wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalników produkt destyluje się lub krystalizuje (tab. 8.27).

8.5.4. Reakcja Reformatskiego z zastosowaniem magnezu [19]

Parę kropli jodku metylu dodaje się do 0,08 mola atomów magnezu w 30 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Po zainicjowaniu reakcji dodaje się roztwór 0,05 mola cząsteczek ketonu i 0,055 mola cząsteczek α-bromooctanu *tert*-butylu w 40 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego tak, aby roztwór łagodnie wrzał. Mieszając, ogrzewa się jeszcze 1 h, po czym chłodzi i dodaje 80 cm^3 10%-owego roztworu kwasu siarkowego i 20 g lodu. Warstwę organiczną oddziela się, a wodną ekstrahuje eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodnym roztworem węglanu sodowego, wodą i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu eteru produkt destyluje się (tab. 8.28).

Tabela 8.28

Reakcja Reformatskiego z zastosowaniem magnezu

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	73/21	65
3	 *4*	125–127/17	75
 *5*	 *6*	114–115/24	77
 *7*	 *8*	125–126/8	85

8.6. ZWIĄZKI RTĘCIOORGANICZNE

Związki rtęcioorganiczne należą do klasy związków metaloorganicznych, w których wiązanie węgiel–metal ma charakter bardziej kowalencyjny niż np. odpowiednie związki sodu

lub potasu. Wiązanie węgiel–rtęć odznacza się niską reaktywnością (np. w stosunku do powietrza czy wody). Fakt ten z kolei jest związany z niewielkim elektrododatnim charakterem rtęci i małym powinowactwem tego metalu do tlenu. Wiązanie węgiel–rtęć tworzy się równie trudno jak wiązania innych metali z węglem.

Najczęściej stosowanymi związkami rtęcioorganicznymi są halogenki alkilo- i arylortęciowe typu RHgX lub dialkilowe i diarylowe pochodne rtęci typu R_2Hg.

Związki RHgX są to ciała stałe, rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Jeśli i X jest atomem chloru, bromu, jodu, grupą octanową, cyjanową lub hydroksylową, to związki te zachowują się jak połączenia kowalentne, czego dowodem jest ich lotność z parą wodną i dobra rozpuszczalność w eterze dietylowym i benzenie. Jeśli natomiast X jest atomem fluoru, grupą azotanową lub siarczanową, to związki te zachowują się jak sole typu $RHg^{\oplus}X^{\ominus}$, o czym świadczy lepsza rozpuszczalność w wodzie i alkoholu niż w rozpuszczalnikach niepolarnych.

Dialkilowe związki rtęci (R_2Hg) są przeważnie cieczami lotnymi i silnie toksycznymi. Żaden z dialkilowych związków rtęci nie jest trwały w temperaturze pokojowej, z wyjątkiem dimetylortęci, lecz rozkład ich jest zazwyczaj powolny. Diarylowe związki rtęci są przeważnie ciałami stałymi. Dialkilowe i diarylowe związki rtęci są jedynymi związkami metaloorganicznymi utworzonymi z pierwiastkami II grupy układu okresowego, które są bierne w stosunku do wody i tlenu. Związki typu R_2Hg nie tworzą dalszych połączeń koordynacyjnych ani z anionami, ani też z trzeciorzędowymi fosfinami. Związki rtęcioorganiczne używane są najczęściej do reakcji z innymi metalami w celu otrzymania nowych połączeń metaloorganicznych. Związki typu R_2Hg reagują z metalami alkalicznymi, cynkiem, glinem, cyną, ołowiem, galem, antymonem, bizmutem, selenem i tellurem.

Halogenki alkilortęciowe otrzymuje się najczęściej w reakcji metalicznej rtęci z halogenkami alkilowymi:

$$RX + Hg \rightarrow RHgX$$

Reakcja ta przebiega stosunkowo łatwo, zwłaszcza kiedy jest katalizowana przez światło słoneczne lub niewielką ilość jodu. Jest to najdogodniejsza metoda otrzymywania jodku metylortęciowego **8.6.1**, i jodku benzylortęciowego **8.6.2**.

Halogenki arylortęciowe można otrzymać między innymi z soli diazoniowych. Sole diazoniowe reagują z chlorkiem rtęciowym tworząc chlorki rtęciodiazoniowe **8.6.3**:

$$ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} + HgCl_2 \rightarrow ArN_2HgCl_3$$

Redukcja chlorków rtęciodiazoniowych pyłem miedziowym prowadzi do eliminacji cząsteczki azotu i utworzenia chlorków arylortęciowych **8.6.4**:

$$ArN_2HgCl_3 + 2Cu \rightarrow ArHgCl + 2CuCl + N_2\uparrow$$

Dogodną metodą otrzymywania dialkilowych związków rtęci jest działanie nadmiaru odczynnika Grignarda na chlorek rtęciowy lub alkilortęciowy **8.6.5**:

$$RMgX + HgCl_2 \rightarrow RHgCl + MgXCl$$

$$RMgX + RHgCl \rightarrow R_2Hg + MgXCl$$

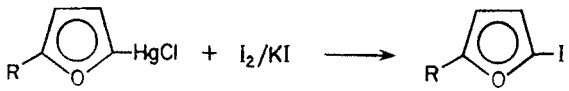
Diarylowe związki rtęci otrzymuje się przez redukcję chlorków rtęciodiazoniowych trzykrotnym nadmiarem pyłu miedziowego **8.6.6**:

$$2ArN_2HgCl_3 + 6Cu \rightarrow ArHg + Hg + 6CuCl + N_2$$

Bardzo korzystne okazało się zastosowanie związków rtęcioorganicznych do otrzymywania halogenopochodnych węglowodorów i związków heterocyklicznych. Przykładem takiej reakcji jest podstawienie halogenu w pierścieniu furanowym. Bezpośrednie chlorowanie i bromowanie furanu jest bardzo trudno prowadzić w sposób kontrolowany. Najlepszą drogą do otrzymywania 2-halogenofuranu okazała się metoda otrzymania 2-rtęciopochodnej furanu, a następnie podstawienia w niej atomu rtęci atomem odpowiedniego halogenu.

2-Chlororterciofuran i jego pochodne podstawione w pozycji 5 otrzymuje się między innymi w reakcji soli sodowej kwasu furanokarboksylowego z chlorkiem rtęciowym **8.6.7**:

2-Chlororterciofuran i jego pochodne podstawione w pozycji 5 stosunkowo łatwo reagują z jodem w jodku potasowym tworząc pochodne jodofuranu **8.6.7**:



Uwaga! Związki rtęci są silnie toksyczne. Wszystkie czynności należy wykonywać pod sprawnie działającym wyciągiem.

8.6.1. Otrzymywanie jodku metylortęciowego

10 g rtęci i 20 g jodku metylu naświetla się lampą kwarcową przez 3 h w temp. 30°C. Oddestylowuje się nieprzereagowany jodek metylu, a żółty osad jodku metylortęciowego krystalizuje się z niewielkiej ilości alkoholu (t.t. 144°C).

8.6.2. Otrzymywanie jodku benzylortęciowego

Do 30 g rtęci dodaje się 5 g jodu w 10 cm^3 alkoholu. Mieszaninę wytrząsa się do chwili pojawienia się ciemnozielonego zabarwienia. Osad odsącza się na lejku Büchnera. Do osadu wkrapla się 15 g jodku benzylu i naświetla lampą kwarcową przez 3 h w temp. 50°C. Jodek benzylortęciowy ekstrahuje się wrzącym alkoholem, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się czysty jodek benzylortęciowy o t.t. 117°C.

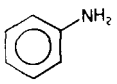
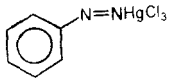
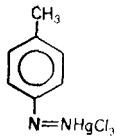
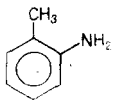
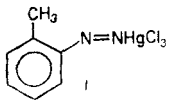
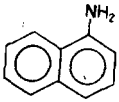
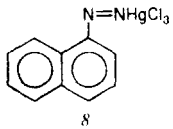
8.6.3. Otrzymywanie chlorków rtęciodiazoniowych

Odpowiednią aminę ogrzewa się w stężonym kwasie solnym do chwili zaniku dwóch warstw, co świadczy o utworzeniu soli. Po ochłodzeniu mieszaniny dodaje się lód w ilości równo-

ważnej ilości użytego kwasu solnego, po czym wkrapla się, mieszając i chłodząc, stężony roztwór wodny azotynu sodowego. Otrzymany roztwór soli diazoniowej sączy się; do przesączu dodaje się, ciągle mieszając, roztwór sporządzony z chlorku rtęciowego, stężonego kwasu solnego i lodu. Wytworzony produkt odsącza się, przemywa wodą, alkoholem, eterem i suszy na powietrzu (tab. 8.29).

Tabela 8.29

Otrzymywanie chlorków rtęciodiazoniowych

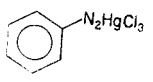
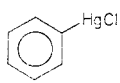
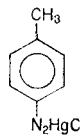
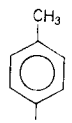
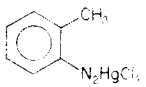
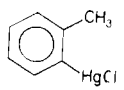
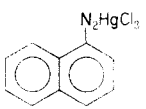
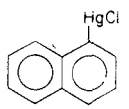
Substrat	Produkt		Ilość moli cząsteczek aminy w stęż. HCl	Ilość $NaNO_2$ [g]	Ilość $HgCl_2$ [g]	Ilość stęż. HCl i lodu
	wzór	wyd. [%]				
 1	 2	60	0,25 mola 100 cm^3 HCl	18	65,7	70 cm^3 HCl 70 g lodu
3	 4	60	0,3 mola 150 cm^3 HCl	22	81	80 cm^3 HCl 80 g lodu
 5	 6	65	0,1 mola 40 cm^3 HCl	7	27	30 cm^3 HCl 30 g lodu
 7	 8	60	0,1 mola 80 cm^3 HCl	9	27	40 cm^3 HCl 40 g lodu

8.6.4. Otrzymywanie chlorków arylortęciowych

Otrzymany wg **8.6.3** chlorek rtęciodiazoniowy rozpuszcza się w acetonie, dodaje pył miedziowy i wytrząsa (ok. 5–10 min) do momentu rozpoczęcia burzliwej reakcji. Aby nie dopuścić do wrzenia rozpuszczalnika, kolbę chłodzi się wodą. Po zakończeniu reakcji całość pozostawia się w temperaturze pokojowej na 24 h. Wydzielony osad odsącza się, przesącz przenosi do kolby ekstrakcyjnej, odsączony osad umieszcza w gilzie aparatu Soxhleta i ekstrahuje. W kolbie ekstrakcyjnej po ochłodzeniu krystalizuje czysty produkt (tab. 8.30).

Tabela 8.30

Otrzymywanie chlorków arylortęciowych

Substrat	Produkt			Ilość soli [g]	Ilość miedzi [g]	Ilość rozpuszczalnika [cm³]
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]			
 *1*	 *2*	258	50	10	3	30
 *3*	 *4*	238–239	60	6,5	1,8	30
 *5*	 *6*	143	60	4,25	1,2	20† C_2H_5OH
	 *8*	190	55	4,6	1,6	30

† Po reakcji oddestylowuje się alkohol, a surowy produkt ekstrahuje acetonem.

8.6.5. Otrzymywanie dialkilowych związków rtęci [20]

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w aparat Soxhleta, chłodnicę zwrotną i mieszadło, sporządza się 1,15 mola cząsteczek odczynnika Grignarda. Zawartość kolby uzupełnia się bezwodnym eterem dietylowym do 800 cm³, a w aparacie Soxhleta umieszcza 0,5 mola cząsteczek chlorku rtęciowego i, mieszając, ogrzewa na łaźni wodnej. Wrzący eter wymywa chlorek rtęciowy do kolby reakcyjnej. Następnie aparat Soxhleta wymienia się na chłod-

Tabela 8.31

Otrzymywanie dialkilowych związków rtęci

Substrat	Produkt		
	wzór	n_D^{23}	wyd. [%]
CH_3MgI *1*	$(CH_3)_2Hg$ *2*	1,53266	70
C_2H_5MgI *3*	$(C_2H_5)_2Hg$ *4*	1,53990	80

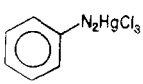
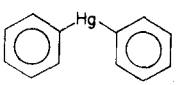
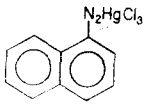
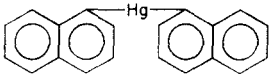
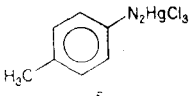
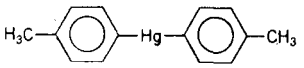
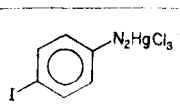
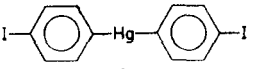
nicę destylacyjną i, ciągle mieszając, oddestylowuje się około 700 cm^3 eteru w ciągu 1 h. Podczas tej operacji przebiega reakcja tworzenia się dialkilorteci. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się i dodaje oddestylowany eter w celu rozcieńczenia produktu. Produkt poddaje się hydrolizie wodą lub wodnym roztworem chlorku amonowego z niewielkim dodatkiem wodorotlenku amonowego. Warstwę eterową oddziela się, a wodną ekstrahuje dwukrotnie eterem. Połączone ekstrakty suszy się chlorkiem potasowym i oddestylowuje eter. Surowy produkt stosuje się do dalszych reakcji (tab. 8.31).

8.6.6. Otrzymywanie diarylowych związków rtęci

10 g chlorku rtęciodiazoniowego **8.6.3** miesza się z 50 cm^3 oziębionego acetonu i 8 g sproszkowanej miedzi. Po upływie 5 min następuje gwałtowna reakcja. Aby nie dopuścić do wrzenia rozpuszczalnika, mieszaninę chłodzi się wodą. Po zakończeniu reakcji, mieszając, dodaje się 50 cm^3 25%-owego roztworu wodnego amoniaku i pozostawia na 24 h. Następnie dodaje się nadmiar wody w celu rozpuszczenia osadu i ekstrahuje odpowiednim rozpuszczalnikiem w ekstraktorze do ekstrakcji ciecz–ciecz. Po upływie 6 h ekstrakt oddziela się, suszy, oddestylowuje rozpuszczalnik, a surowy produkt używa się do dalszych reakcji (tab. 8.32).

Tabela 8.32

Otrzymywanie diarylowych związków rtęci

Substrat	Produkt			Rozpuszczalnik
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]	
 1	 2	125	65	aceton
 3	 4	249	50	aceton
 5	 6	243–244	75	chloroform
 7	 8	270–272	70	chloroform

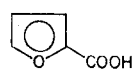
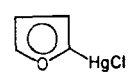
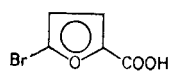
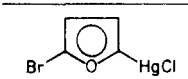
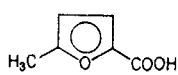
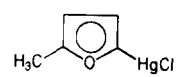
8.6.7. Otrzymywanie 2-chlororteciofuranu i jego pochodnych podstawionych w pozycji 5

Do roztworu 0,1 mola cząsteczek soli sodowej kwasu 2-furanokarboksylowego, otrzymanej przez rozpuszczenie kwasu 2-furanokarboksylowego w roztworze wodorotlenku sodowego

zawierającego 0,1 mola cząsteczek NaOH w 500 cm^3 wody dodaje się roztwór 0,1 mola cząsteczek chlorku rtęciowego w 500 cm^3 wody. Po upływie 1 h mieszaninę sączy się, a przesącz ogrzewa tak długo, aż ustanie wydzielanie dwutlenku węgla. Następnie roztwór chłodzi się, wytrąconą sól rtęciową odsącza i krystalizuje z alkoholu (tab. 8.33).

Tabela 8.33

Otrzymywanie 2-chlororteciofuranu i jego pochodnych podstawionych w pozycji 5

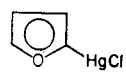
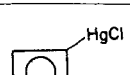
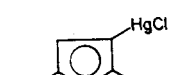
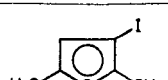
Substrat		Produkt		
wzór	ilość moli cząsteczek substratu	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	0,1	 *2*	151	30
 *3*	0,2	 *4*	177	75
 *5*	0,1	 *6*	134	55

8.6.8. Otrzymywanie pochodnych jodofuranu [21]

Do 0,1 mola cząsteczek pochodnej chlororteciofuranu w 400 cm^3 wody, mieszając, dodaje się powoli roztwór 0,2 mola cząsteczek jodu i 0,4 mola cząsteczek jodku potasowego

Tabela 8.34

Otrzymywanie pochodnych jodofuranu

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]	uwagi
 *1*	*2*	39–49/19	30	destylacja w atmosferze azotu znad KCl
 *3*	*4*	37–38/29	60	—
 *5*	 *6*	85–86/27	60	—

w 400 cm^3 wody. Nadmiar jodu usuwa się roztworem tiosiarczanu sodowego, a mieszaninę destyluje z parą wodną. Wytworzony w destylacie olej ekstrahuje się eterem, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowuje eter. Produkt destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 8.34).

Bibliografia

1. Gilman H., Moore F. W., Baine O., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2479 (1941).
2. Gilman H., Beel I. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1499 (1949).
3. Gilman H., Cook T. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2813 (1940).
4. Morton A., Davidson J. B., Newey H. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2240 (1942).
5. Ramsd H. E., *J. Org. Chem.*, **22**, 1202 (1957).
6. Normant H., *Bull. soc. chim. France*, **1957**, 728.
7. Normant H., *Bull. soc. chim. France*, **1957**, 1447.
8. Pearson D. E., Cowan D., Beckler I. D., *J. Org. Chem.*, **24**, 304 (1959).
9. Blomberg C., Vraugdenhil A. D., *Rec. trav. chim.*, **81**, 238 (1962).
10. Campbell N. R., Hunt I. H., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 956.
11. Miller R. E., Nord F. F., *J. Org. Chem.*, **16**, 728, (1951).
12. Palmer M. H., Reid J. A., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 931.
13. Wotiz I. H., Mancuse D. E., *J. Org. Chem.*, **22**, 207 (1957).
14. Arbuzow B. A., *Chem. Ber.*, **68**, 1430 (1935).
15. Treibs W., Leichssenring G., *Chem. Ber.*, **84**, 52 (1951).
16. Miller R. E., Nord F. F., *J. Org. Chem.*, **15**, 89 (1950).
17. Natelson S., Gottfried S. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 970 (1939)
18. Bohlman F., *Chem. Ber.*, **90**, 1519 (1957).
19. Moriwake T., *J. Org. Chem.*, **31**, 983 (1966).
20. Gilman H., Brown R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 3314 (1930).
21. Gilman H., *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3302 (1933)

Literatura uzupełniająca

1. Pauson P. L., „Chemia związków metaloorganicznych", PWN, Warszawa 1972.
2. Dub M., „Organometallic Compounds", Springer-Verlag 1968.
3. Rochow E. G., Hurd D. T., Lewis R. N., „The Chemistry of Organometallic Compounds", J. Wiley and Sons, New York 1957.

Rozdział 9

WIĄZANIE POJEDYNCZE WĘGIEL—TLEN I TLEN—WODÓR

9.1. **Reaktywność wiązania C—O** 423

9.2. Etery 424 9.2.1. Rozpad eteru cyklicznego pod wpływem bromowodoru 426. 9.2.2. Otrzymywanie estrów 4-chlorobutylowych 427. 9.2.3. Rozpad eterów β-karbonylowych 427

9.3. Oksirany 428 9.3.1. Otrzymywanie α-cyjano-γ-walerolaktonu 431. 9.3.2. Otrzymywanie N-aryloetanoloamin w reakcji oksiranu z aminami aromatycznymi 432. 9.3.3. Otrzymywanie pochodnych alkoholu β-amino-α-fenyloetylowego w reakcji amin z tlenkiem styrenu 433

9.4. Acetale 434 9.4.1. Otrzymywanie eterów winylowych przez rozpad acetali 434. 9.4.2. Otrzymywanie pochodnych cyklopentenu i cykloheksenu z odpowiednich acetali 435. 9.4.3. Otrzymywanie 1-metoksycyklododecenu z cyklododekanonu 436

9.5. Ortoestry 436 9.5.1. Otrzymywanie estrów etylowych aromatycznych kwasów karboksylowych przy użyciu ortomrówczanu trietylu 438. 9.5.2. Otrzymywanie ortomrówczanów alkoholi wyżej wrzących od alkoholu etylowego w reakcji transestryfikacji ortomrówczanu trietylu 438. 9.5.3. Otrzymywanie N-alkiloformanilidów w reakcji ortomrówczanów z pierwszorzędowymi aminami aromatycznymi 440. 9.5.4. Otrzymywanie pochodnych benzoksazolu i benzotiazolu podstawionych w pozycji 2 w reakcji ortoestrów z o-aminofenolem lub o-aminotiofenolem 441

9.6. Alkohole. Nukleofilowe podstawienie grupy OH 442 9.6.1. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie stężonego kwasu solnego na alkohole 445. 9.6.2. Otrzymywanie 2-chloro-2-fenylopropanu 445. 9.6.3. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie stężonego kwasu solnego i chlorku cynkowego na alkohole 446. 9.6.4. Otrzymywanie chlorków alicyklicznych przez działanie stężonego kwasu solnego i chlorku wapniowego na alkohole 447. 9.6.5. Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie kwasu bromowodorowego na alkohole 447. 9.6.6. Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie mieszaniny kwasu bromowodorowego i kwasu siarkowego na alkohole 448. 9.6.7. Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie gazowego bromowodoru na alkohole 449. 9.6.8. Otrzymywanie jodków alkilowych przez działanie kwasu jodowodorowego na alkohole 450. 9.6.9. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie chlorku tionylu na alkohole pierwszorzędowe 452. 9.6.10. Otrzymywanie chlorków benzylowych przez działanie chlorku tionylu na drugorzędowe alkohole benzylowe 453. 9.6.11. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie chlorku tionylu na alkohole w obecności pirydyny 453. 9.6.12. Otrzymywanie jodków alkilowych przy użyciu jodu i czerwonego fosforu 455. 9.6.13. Otrzymywanie 6-(2-furylo)-2,3-dimetylopirydyny 456

9.7. Alkohole. Reakcje eliminacji 457 9.7.1. Otrzymywanie pochodnych akrylanu etylu przez odwodnienie β-hydroksyestrów przy użyciu wodnego roztworu kwasu szczawiowego 458. 9.7.2. Dehydratacja alkoholi przy użyciu wodorosiarczanu potasowego 460

9.8. Alkohole. Reaktywność wiązania tlen–wodór w układzie C—O—H 460 9.8.1. Otrzymywanie alkoholanów 462. 9.8.2. Otrzymywanie tri(2-propanolanu) glinowego 463

9.9. Kwasy karboksylowe. Reakcje podstawienia grupy OH atomem chlorowca 463 9.9.1. Otrzymywanie chlorków kwasowych w reakcji kwasów karboksylowych z chlorkiem tionylu 465. 9.9.2. Otrzymywanie chlorków kwasowych przez działanie trójchlorku fosforu na α,β-nienasycone kwasy karboksylowe 466. 9.9.3. Otrzymywanie chlorków kwasowych w reakcji chlorku oksalilu z kwasami karboksylowymi lub z solami sodowymi tych kwasów 467

9.10. Kwasy karboksylowe. Podstawienie nukleofilowe grupy OH grupą alkoksylową 469 9.10.1. Otrzymywanie estrów kwasów karboksylowych 471. 9.10.2. Otrzymywanie mleczanu etylu w reakcji estryfikacji kwasu mlekowego alkoholem etylowym 474. 9.10.3. Otrzymywanie estrów metylowych kwasów karboksylowych działaniem diazometanu 474

9.11. Estry kwasów karboksylowych. Rozpad pojedynczego wiązania węgiel–tlen (reakcje hydrolizy i transestryfikacji) 474 9.11.1. Otrzymywanie kwasu 3-etoksypropionowego z akrylanu etylu poprzez 3-etoksypropionian etylu i jego zasadową hydrolizę 477
9.12. Estry kwasów karboksylowych. Rozpad pojedynczego wiązania węgiel–tlen (reakcje amonolizy i aminolizy) 478 9.12.1. Otrzymywanie N-podstawionych amidów kwasu mlekowego w reakcji mleczanu metylu z aminami 479. 9.12.2. Otrzymywanie amidów pochodnych kwasu malonowego w reakcji estrów etylowych z amoniakiem 479
9.13. Kwasy karboksylowe. Reakcje eliminacji wody 481 9.13.1. Otrzymywanie bezwodników kwasowych w reakcji chlorku oksalilu z solami kwasów karboksylowych 482
9.14. Bezwodniki kwasów karboksylowych. Reaktywność wiązania C—O—C w podstawieniu nukleofilowym 483 9.14.1. Otrzymywanie octanów w reakcji bezwodnika octowego z alkoholami 484. 9.14.2. Otrzymywanie octanów fenoli przez działanie bezwodnika octowego na sole sodowe fenoli 485
Bibliografia 486

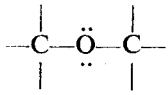
9.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA C—O

Pojedyncze wiązanie węgiel–tlen występuje w alkoholach, kwasach karboksylowych, estrach, eterach, bezwodnikach kwasowych, acetalach oraz w ortoestrach. W związkach tych reaktywność wiązania C—O zmienia się w szerokich granicach, jednakże podstawowe cechy i właściwości tego wiązania pozostają wspólne. W wiązaniu C—O decydującą rolę odgrywa jego kowalencyjny charakter, a wpływ ugrupowań zarówno sąsiednich jak i dalszych przejawia się we wzmocnieniu albo osłabieniu tendencji do ulegania rozpadowi, przy czym głównie należy brać pod uwagę rozpad heterolityczny. Kierunek polaryzacji wiązania C—O wyznacza większa niż dla atomu węgla elektroujemność atomu tlenu. Efekt indukcyjny podstawników związanych z atomem węgla występującym w wiązaniu C—O rzutuje na reaktywność wiązania. W eterach alifatycznych, gdzie efekt ten jest nikły, wiązanie C—O jest trwałe, natomiast trwałość ta ulega osłabieniu w eterach alkilowo-arylowych. W przypadku, gdy efekt podstawnika nadaje atomowi węgla w wiązaniu C—O charakter elektronobiorczy, jak ma to miejsce w bezwodnikach kwasowych, reaktywność wiązania wzrasta. Inną możliwość zwiększenia reaktywności wiązania C—O stwarza obecność dwóch wolnych par elektronowych na atomie tlenu, zdolnych do reakcji z kwasem. Utworzenie wiązania z protonem, lub ogólniej z kwasem Lewisa, powoduje powstanie ładunku dodatniego na atomie tlenu, co z kolei wywołuje wzrost elektrofilowego charakteru atomu węgla, czyniąc go podatnym na atak nukleofilowy.

Charakterystyka spektralna

W widmach w podczerwieni częstość grupowa układu wiązań C—O—C lub C—O—H przypada na zakres 1400–1000 cm^{-1}. Pasma drgań rozciągających wiązania C—O są częściej wykorzystywane dla potwierdzenia obecności i charakterystyki układu C—O—H niż C—O—C, gdyż te ostatnie nie zawsze dają się łatwo odróżnić od innych pasm charakterystycznych dla tego obszaru. Protonowy rezonans magnetyczny umożliwia identyfikację protonu z układu H—C—O, gdyż sąsiedztwo atomu tlenu powoduje przesunięcie częstości absorpcji w kierunku niższego pola w porównaniu z protonem w układzie H—C—C (patrz rozdz. 2).

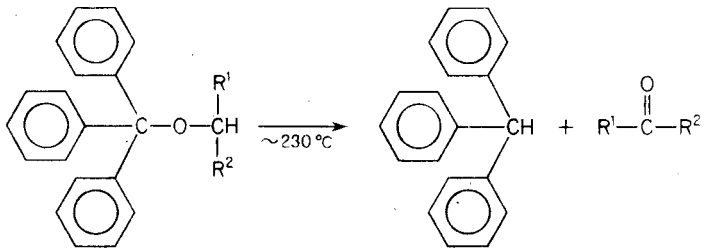
9.2. Etery



Niska reaktywność wiązania C—O, charakterystyczna dla eterów alifatycznych sprawia, że związki te są trwałe i ulegają rozpadowi dopiero w temperaturze powyżej 500°C.

$$R{-}H_2C{-}O{-}CH_2{-}R \xrightarrow{500°C} R{-}CH_3 + R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}H \qquad (9.1)$$

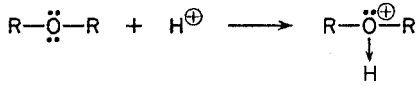
Rozpad termiczny eterów alkilowo-arylowych następuje w temperaturach niższych o 100–250°C.



(9.2)

Etery odznaczają się także znaczną biernością chemiczną. Spośród niewielu reakcji charakterystycznych którym ulegają, na uwagę zasługuje zdolność eterów do tworzenia soli oksoniowych. W reakcji tej biorą udział nie związane elektrony atomu tlenu. Mimo obecności dwóch wolnych par elektronowych na atomie tlenu, etery przejawiają słabe właściwości zasadowe. Wykazano, że zasadowość metanolu jest wyższa od zasadowości eteru dimetylowego [1]. Zasadowość eterów zmienia się proporcjonalnie do zmiany właściwości elektronodonorowych atomów węgla włączonych w wiązanie C—O, a więc uwarunkowana jest dodatkowo efektem podstawników. Sole oksoniowe o budowie $R^1R^2R^3O^{\oplus}A^{\ominus}$, gdzie A jest słabo nukleofilowym anionem (np. $BF_4^{\ominus}$, $SbCl_6^{\ominus}$), są ciałami stałymi, rozpuszczalnymi w rozpuszczalnikach polarnych i nierozpuszczalnymi w węglowodorach. Sole niższych eterów alifatycznych, jak eteru dimetylowego i dietylowego, utworzone przez zmieszanie równomolowych ilości eteru i mocnego kwasu, odznaczają się niskimi temperaturami topnienia. Sól eteru dietylowego i kwasu siarkowego topi się w temp. —65°C, a bromowodorek eteru dimetylowego o składzie $(CH_3)_2O \cdot HBr$ w temp. -13°C.

Utworzenie wiązania koordynacyjnego z protonem, jak w równaniu 9.3, czy też ogólnie, utworzenie wiązania z kwasem Lewisa powoduje powstanie ładunku dodatniego na atomie tlenu, co z kolei zwiększa polaryzację wiązania oraz podatność na atak nukleofilu (równ. 9.4).



(9.3)

(9.4)

$Nu^{\ominus}$: może być anionem, np. $I^{\ominus}$, lub innym czynnikiem o dostatecznej nukleofilowości. Przesunięcie odwracalnej reakcji (równ. 9.4) w prawo zależy w znacznym stopniu od charakteru czynnika nukleofilowego.

W równaniu 9.4 celowo zaznaczono tylko jedno wiązanie C—O z układu C—OC, dla podkreślenia istoty procesu zachodzącego w układzie sprotonowanego eteru, silnie spolaryzowanego wiązania C—O i nukleofilu z jego wolną parą elektronową, dążącego do atomu węgla z deficytem elektronowym. Równanie to uwypukla rolę katalitycznego działania protonu lub kwasu Lewisa w procesie rozrywania pojedynczego wiązania węgiel–tlen. Sole oksoniowe typu $R^1\ R^2\ R^3\ O^{\oplus}\ A^{\ominus}$ są równie podatne na atak nukleofilowy jak sole oksoniowe, utworzone w reakcji eterów z mocnymi kwasami.

Preparatywne znaczenie i wykorzystanie reaktywności wiązania eterowego jest niewielkie. Rozszczepianie eterów alifatycznych przeprowadza się najczęściej przy użyciu kwasu jodowodorowego.

$$R^1—O—R^2 + HI \rightarrow R^1—OH + R^2I \tag{9.5}$$

Reakcja ta przebiega stosunkowo łatwo, gdy R^2 jest grupą metylową lub trzeciorzędową alkilową. Rozszczepienie eterów alkilowo-arylowych prowadzi zawsze do powstania odpowiedniego fenolu:

$$Ar—O—R + HI \rightarrow Ar\,OH + RI \tag{9.6}$$

W reakcjach oprócz kwasu jodowodorowego stosuje się również gazowy jodowodór lub bromowodór, a także kwas bromowodorowy [2]. Dobre wyniki preparatywne uzyskuje się przy użyciu mieszaniny jodku potasowego ze stężonym 95%-owym kwasem fosforowym [3]. Kwasy karboksylowe są nieaktywne i mogą być stosowane jako rozpuszczalniki w tej przemianie. W reakcjach prowadzonych przy użyciu kwasów, jak np. w reakcji z kwasem jodowodorowym, należy liczyć się z występowaniem procesów wtórnych:

$$R—OH + HI \rightarrow RI + H_2O \tag{9.7}$$

$$R—I + HI \rightarrow RH + I_2 \tag{9.8}$$

W temperaturze około 200°C rolę kwasów mogą spełniać halogenowodorki amin [4]. Kwasy Lewisa, jak $SnCl_4$ lub $ZnCl_2$, dodawane w ilościach 10^{-2} do 10^{-3} mola cząsteczek na mol cząsteczek eteru katalizują reakcję z bezwodnikami i chlorkami kwasowymi (równ. 9.9), co zostało wykorzystane do preparatywnego otrzymywania estrów ω-chlorobutylowych **9.2.2.** W podwyższonych temperaturach etery mogą także ulegać działaniu związków Grignarda, przy czym szczególną podatność wykazują tu etery benzylowe i allilowe. Związki metaloorganiczne metali alkalicznych atakują proste etery już w temperaturze pokojowej (por. rozdz. 8).

Uaktywnienie wiązania eterowego ma określone konsekwencje w syntezie organicznej. Uaktywnione wiązanie C—O występujące w cząsteczkach eterów zawierających grupę karbonylową w położeniu β sprawia, że w związkach tych już pod wpływem katalitycznych ilości kwasu następuje rozpad wiązania C—O, połączony z eliminacją alkoholu (równ. 9.10). Inną konsekwencją osłabienia mocy wiązania C—O jest także rozpad eterów benzylowych i allilowych w warunkach *redukcji Bircha*, tj. podczas redukcji pierścieni aromatycznych metalami alkalicznymi w ciekłym amoniaku.

W tabelach 9.1–9.3 zebrano przykłady syntez prowadzonych z użyciem eterów, znajdujących zastosowanie bądź to do preparatywnego otrzymywania dibromopochodnych węglowodorów łańcuchowych **9.2.1**, bądź do otrzymywania estrów ω-chlorobutylowych **9.2.2.**, bądź też do syntez winyloketoestrów uzyskiwanych w wyniku rozpadu eterów β-karbonylowych **9.2.3.**

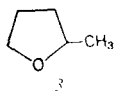
Uwaga! Praca z eterami wymaga zachowania szczególnych środków ostrożności ze względu na obecność wybuchowych nadtlenków, które powstają na skutek powolnej reakcji utleniania eterów tlenem z powietrza, przyspieszanej pod wpływem światła. Duże stężenie nadtlenków w dłużej przechowywanych eterach może doprowadzić do eksplozji podczas destylacji lub zatężania roztworów. Stosowanie eteru dietylowego i tetrahydrofuranu — dwóch powszechnie używanych rozpuszczalników — wymaga zapoznania się z metodą usuwania nadtlenków oraz ograniczenia ilości destylowanych substancji do niezbędnego minimum.

9.2.1. Rozpad eteru cyklicznego pod wpływem bromowodoru [5]

Do mieszaniny 0,1 mola cząsteczek cyklicznego eteru i 50–60 cm^3 kwasu bromowodorowego (o stęż. 40–48%) ogrzewanej na łaźni wodnej, mieszając, wkrapla się powoli 25–30 cm^3 stężonego kwasu siarkowego. Ogrzewanie prowadzi się przez 3–4 h. Po ochłodzeniu

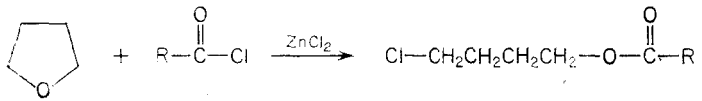
Tabela 9.1

Rozpad eterów cyklicznych pod wpływem bromowodoru

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
1	Br—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—Br *2*	84–85/20	85
 *3*	Br—CH_2—CH_2—CH_2—CH(Br)—CH_3 *4*	88–89/20	80
5	Br—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—Br *6*	99–100/20	90

oddziela się warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje niewielką ilością chloroformu (20–30 cm^3). Połączone warstwy organiczne przemywa się małą ilością wody, suszy bezwodnym siarczanem sodowym, oddestylowuje rozpuszczalnik a pozostałość frakcjonuje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 9.1).

9.2.2. Otrzymywanie estrów 4-chlorobutylowych [6]

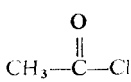
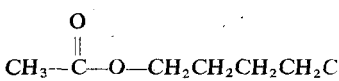
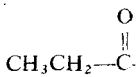
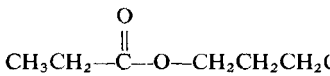
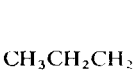
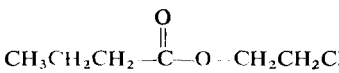
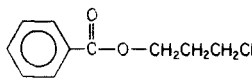


(9.9)

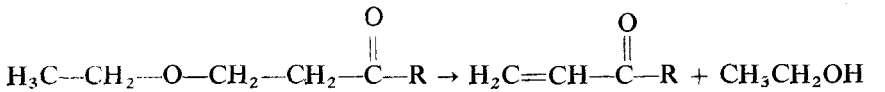
W kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci (rurka z chlorkiem wapniowym), umieszcza się 0,5 mola cząsteczek tetrahydrofuranu, 0,55 mola cząsteczek odpowiedniego chlorku kwasowego, 0,0001 mola cząsteczek świeżo przetopionego bezwodnego chlorku cynkowego i ogrzewa na łaźni wodnej przez 1 h. Następnie stosując destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem wydziela się z mieszaniny poreakcyjnej ester chlorobutylowy (tab. 9.2).

Tabela 9.2

Otrzymywanie estrów 4-chlorobutylowych

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	90–92/27	70
 *3*	 *4*	101–103/27	70
 *5*	 *6*	112–114/27	60
	 *8*	140–143/5	60

9.2.3. Rozpad eterów β-karbonylowych



(9.10)

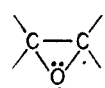
W aparaturze do destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem umieszcza się 0,1 mola cząsteczek odpowiedniego β-ketoeteru z dodatkiem 0,0015 mola cząsteczek kwasu *p*-toluenosulfonowego. Mieszaninę ogrzewa się do temp. 120–135°C utrzymując ciśnienie 13–27 hPa. Oddestylowującą mieszaninę alkoholu i winyloketonu zbiera się w odbieralniku, a po zakończeniu reakcji wydziela właściwy produkt przez destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymywane pochodne akryloilowe nie mogą być przechowywane przez dłuższy czas, gdyż ulegają polimeryzacji (tab. 9.3)

Tabela 9.3

Rozpad eterów β-karbonylowych

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
$CH_3CH_2—O—CH_2CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OCH_3$ *1*	$H_2C{=}CH—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OCH_3$ *2*	66–69/27	80
$CH_3CH_2—O—CH_2CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—\overset{CH_3}{\overset{\|}{CH}}—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OCH_2CH_3$ *3*	$H_2C{=}CH—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—\overset{CH_3}{\overset{\|}{CH}}—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—OCH_2CH_3$ *4*	72–77/9	70

9.3. OKSIRANY



Oksirany (nazwy zwyczajowe: tlenki alkenów, epitlenki lub epoksydy) należą do cyklicznych eterów o znacznej reaktywności, wynikającej z obecności pierścienia trójczłonowego. Reaktywność pojedynczego wiązania węgiel–tlen w oksiranach odpowiada reaktywności wysoce uaktywnionego wiązania eterowego i w niektórych reakcjach zbliża się do reaktywności podwójnego wiązania węgiel–tlen. Podobieństwo z układem karbonylowym przejawia się w znacznej podatności oksiranowych atomów węgla na atak nukleofilowy. W odróżnieniu od eterów acyklicznych, atak nukleofilowy nie wymaga wstępnego sprotonowania atomu tlenu. Reakcje oksiranów z alkoholami, aminami lub ze związkami magnezoorganicznymi przebiegają z otwarciem pierścienia epoksydowego:

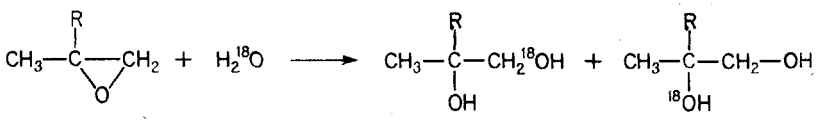
$$\underset{\diagdown O \diagup}{H_2C—CH_2} + R—OH \longrightarrow RO—CH_2—CH_2OH \qquad (9.11)$$

Przy nadmiarze oksiranu mogą mieć miejsce reakcje następcze:

$$RO—CH_2—CH_2—OH + \underset{\diagdown O \diagup}{H_2C—CH} \longrightarrow ROCH_2—CH_2OCH_2—CH_2OH \qquad (9.12)$$

$$RO—CH_2—CH_2—O—CH_2CH_2OH + \underset{\diagdown O \diagup}{H_2C—CH_2} \longrightarrow RO(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2OH \text{ itd.} \qquad (9.13)$$

Kierunek otwarcia pierścienia epoksydowego w niesymetrycznie podstawionych oksiranach zależy od mechanizmu podstawienia nukleofilowego, które, podobnie jak podstawienie na nasyconym atomie węgla, może przebiegać według mechanizmu S_N1 lub S_N2. Badanie reakcji przyłączania wody zawierającej znaczony atom tlenu ^{18}O do 2-metylooksiranu lub 2,2-dimetylooksiranu wykazało, że w zależności od środowiska uzyskuje się różną wydajność produktów A i B (równ. 9.14 i tab. 9.4) stanowiących odpowiednio wynik reakcji wg mechanizmu S_N1 lub S_N2 [7].

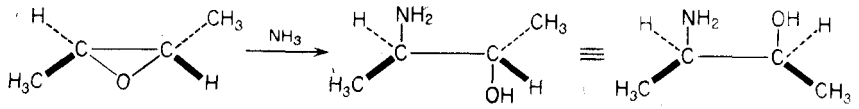


(A) (B) (9.14)

W reakcji zachodzącej wg mechanizmu S_N2 (równ. 9.15) nukleofil atakuje bardziej dodatni atom węgla oksiranu od strony przeciwnej do wiązania C—O, co prowadzi do produktu A (równ. 9.14).

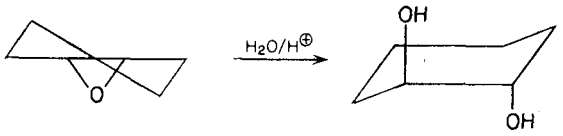
(9.15)

Przewidywane miejsce ataku stanowi, jako bardziej elektrododatni, ten atom węgla, który podstawiony jest większą liczbą atomów wodoru, co jest zgodne z empiryczną *regułą Krassusky'ego*, sformułowaną dla reakcji alifatycznych oksiranów z amoniakiem. W wyniku inwersji konfiguracji towarzyszącej reakcji S_N2 *trans*-oksirany przechodzą w układ o konfiguracji względnej *R*,S** (równ. 9.16):



(9.16)

a reakcja 1,2-epoksycykloalkanów z wodą prowadzi do *trans*-dioli (równ. 9.17)



(9.17)

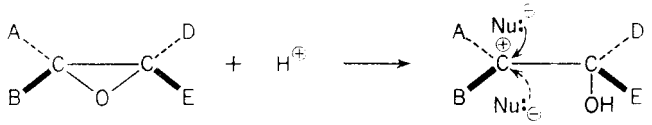
Reakcje katalizowane przez kwasy mogą przebiegać również wg mechanizmu S_N1, który faworyzuje produkty typu B (równ. 9.14 i tab. 9.4). Utworzenie w pierwszym etapie

Tabela 9.4

Rozpad oksiranów w reakcji z $H_2^{18}O$

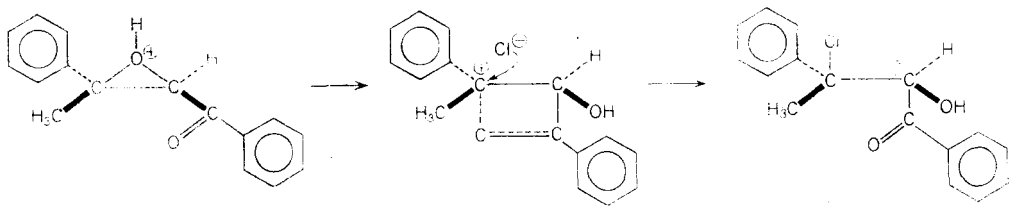
Oksiran	Zawartość głównego produktu reakcji		Środowisko reakcji
	produkt A [%]	produkt B [%]	
R=H	65	—	obojętne
	80	—	zasadowe
	—	70	kwaśne
$R=CH_3$	85	—	obojętne
	90	—	zasadowe
	—	100	kwaśne

płaskiego karbokationu (równ. 9.18) powoduje racemizację reagującego asymetrycznego atomu węgla.



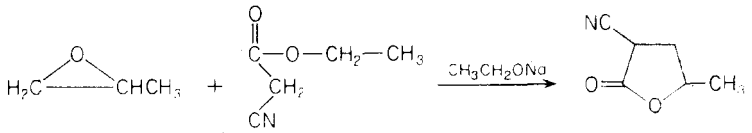
(9.18)

Znane są przypadki, gdy w reakcji oksiranów katalizowanej kwasami nie dochodzi do racemizacji, mimo utworzenia przejściowego karbokationu. Równanie 9.19 ilustruje przykładowo reakcję przebiegającą z zachowaniem konfiguracji, wynikającym z wpływu sąsiadującej grupy karbonylowej:

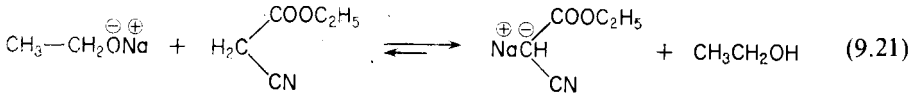


(9.19)

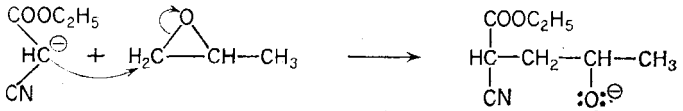
Szczególny przebieg reakcji oksiranu z wielofunkcyjnym nukleofilem, jakim jest cyjanooctan etylu, został wykorzystany do otrzymywania z 2-metylooksiranu α-cyjano-γ-walerolaktonu **9.3.1**:



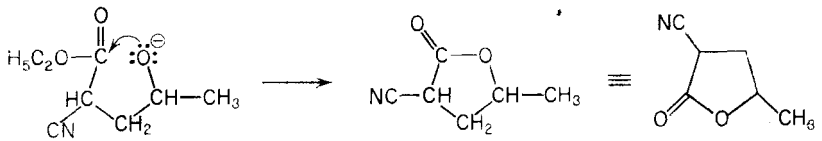
(9.20)



(9.21)



(9.22)

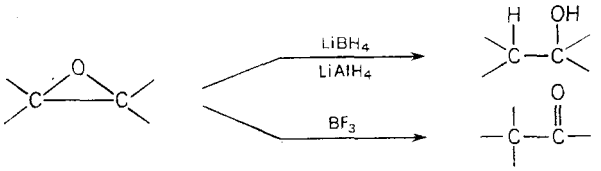


(9.23)

W pierwszym etapie reakcji alkoholanu z cyjanooctanem etylu powstaje karboanion cyjanooctanu etylu (równ. 9.21), który jako nukleofil atakuje bardziej elektrododatni atom węgla 2-metylooksiranu. Utworzony anion alkoholanowy (równ. 9.22) zdolny jest do wewnętrznej transestryfikacji, w wyniku której jako produkt końcowy tworzy się lakton

(równ. 9.23). Pod względem preparatywnym reakcja ta wymaga odpowiedniego doboru ilości alkoholu (użytego jako rozpuszczalnik), alkoholanu i cyjanooctanu etylu. Aby uniknąć konkurencyjnej reakcji pierścienia oksiranowego z alkoholem i skierować reakcję we właściwym kierunku, niezbędny jest nadmiar karboanionu cyjanooctanowego, co osiąga się przez zastosowanie równomolowych ilości alkoholanu i cyjanooctanu etylu. W przypadku niedomiaru alkoholanu przeważa reakcja oksiranu z alkoholem. Reakcja wymaga całkowicie bezwodnego środowiska, ze względu na możliwą hydrolizę alkoholanu i estru. Uwzględnienie tych warunków w zamieszczonym opisie syntezy α-cyjano-γ-walerolaktonu pozwala na uzyskanie produktu z wydajnością 60% **9.3.1.**

Znaczna reaktywność oksiranów została wykorzystana do otrzymywania aminoalkoholi. Z oksiranu i amin aromatycznych uzyskuje się N-aryloetanoloaminy **9.3.2.** Reakcja tlenku styrenu z aminami alifatycznymi służy do otrzymywania pochodnych alkoholu β-amino-α-fenyloetylowego **9.3.3.** Ponadto oksirany mogą stanowić produkty wyjściowe do otrzymywania alkoholi lub związków karbonylowych (równ. 9.24), powstających odpowiednio w reakcji redukcji borowodorkiem litowym [8] lub glinowodorkiem litowym [9], lub w reakcji z kwasem Lewisa [10].

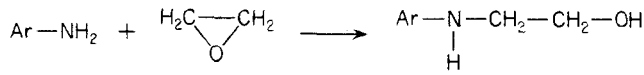


(9.24)

9.3.1. Otrzymywanie α-cyjano-γ-walerolaktonu [11]

W kolbie zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, zaopatrzonej w termometr, mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, przygotowuje się roztwór 1 mola cząsteczek etanolanu sodowego w 500 cm^3 etanolu. Po ochłodzeniu do temp. 10°C wkrapla się, mieszając, 1 mol cząsteczek cyjanooctanu etylu. Po upływie kilku minut, ciągle mieszając, wkrapla się (również w temp. 10°C) w ciągu 5 min 1 mol cząsteczek świeżo przedestylowanego 2-metylooksiranu. Następnie doprowadza się mieszaninę reagującą do temperatury pokojowej, a po upływie 0,5 h ogrzewa się powoli do temp. 50°C. W ciągu około 30 min pochodna sodowa rozpuszcza się i rozpoczyna się reakcja egzotermiczna. W razie potrzeby mieszaninę należy chłodzić, aby temperatura nie przekraczała 60°C. Po zakończeniu reakcji samorzutnej, ciągle mieszając, utrzymuje się mieszaninę reagującą w temp. 60°C przez 6 h. Następnie alkohol etylowy oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a do lepkiej pozostałości dodaje 200 cm^3 benzenu i zakwasza roztworem 100 cm^3 stężonego kwasu solnego w 200 cm^3 wody. Warstwę organiczną oddziela się, a czerwono zabarwioną pozostałość ekstrahuje benzenem (4 × 100 cm^3). Połączone wyciągi benzenowe przemywa się kolejno niewielką objętością wody (100 cm^3), nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego (roztwór organiczny praktycznie odbarwia się) i ponownie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowaniu benzenu, pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając surowy produkt w temp. 105–115°C/0,7 hPa. Po ponownej destylacji otrzymuje się czysty α-cyjano-γ-walerolakton o t. wrz. 109–111°C/0,7 hPa; wydajność 60%.

9.3.2. Otrzymywanie N-aryloetanoloamin w reakcji oksiranu z aminami aromatycznymi [12]



(9.25)

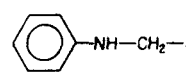
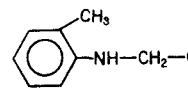
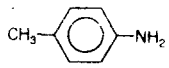
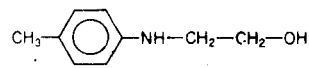
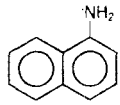
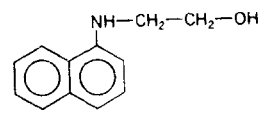
Uwaga! Podczas pracy z oksiranem należy zachować ostrożność, wszystkie czynności wykonywać pod wyciągiem. Oksiran tworzy w bardzo szerokim zakresie stężeń (3–80% objętościowych oksiranu) mieszaniny wybuchowe z powietrzem. Wykazuje toksyczność rzędu 0,1 toksyczności cyjanowodoru. Ampułkę z oksiranem można otworzyć dopiero po silnym ochłodzeniu.

W kolbie zaopatrzonej w rurkę doprowadzającą gaz pod powierzchnię cieczy, umieszcza się 2 mole cząsteczek aminy aromatycznej i 20% wag. wody. W razie potrzeby mieszaninę ogrzewa się wstępnie do stopienia aminy, a następnie wprowadza powoli w czasie około 4 h 1 mol cząsteczek (44 g) gazowego oksiranu (aby móc kontrolować szybkość doprowadzania gazu, ochłodzony silnie oksiran przenosi się przed rozpoczęciem reakcji z ampułki do kolby, zanurzonej w łaźni z wodą i lodem; kolbę wyposaża się w rurkę odprowadzającą gaz; temperaturę łaźni utrzymuje się w granicach 14–15°C). Pod koniec reakcji temperatura mieszaniny reagującej samorzutnie wzrasta do 70–80°C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej oddziela się warstwę wodną a pozostałość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oddestylowaniu nadmiaru nieprzereagowanej aminy zbiera się właściwy produkt.

N-(2-Hydroksyetylo)-*o*-toluidynę można otrzymać w podobny sposób, stosując zamiast wody 50%-owy wodny roztwór etanolu w ilości 20% wag. użytej do reakcji *o*-toluidyny.

Tabela 9.5

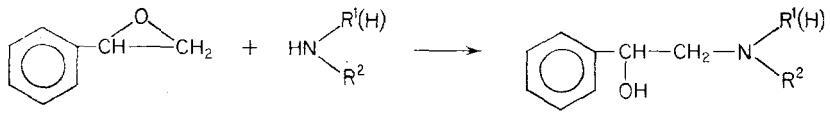
Reakcje amin aromatycznych z oksiranem

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
1	 2	176/24	—	60
3	 4	149/5	—	50
 5	 6	155/7	42–43	60
 7	 8	182/2,5	50	65

Temperaturę reagującej mieszaniny utrzymuje się w granicach 60–70°C, a po zakończeniu reakcji mieszaninę bezpośrednio poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem.

N-(2-Hydroksyetylo)-1-naftyloaminę otrzymuje się wprowadzając w ciągu 1 h 0,25 mola cząsteczek gazowego oksiranu do stopionej na łaźni wodnej mieszaniny 0,5 mola cząsteczek naftyloaminy i 20 cm^3 50%-owego roztworu etanolu. Reakcja jest słabo egzotermiczna. Produkt wydziela się przez destylację mieszaniny poreakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 9.5).

9.3.3. Otrzymywanie pochodnych alkoholu β-amino-α-fenyloetylowego w reakcji amin z tlenkiem styrenu [13]

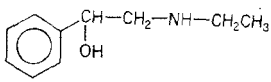
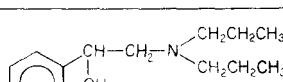
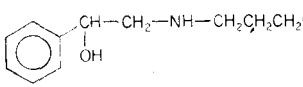
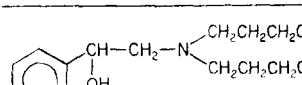


(9.26)

Metoda A. Do 2 moli cząsteczek wrzącej aminy pierwszorzędowej wkrapla się powoli w ciągu 2 h 1 mol cząsteczek tlenku styrenu. Po wkropleniu mieszaninę ogrzewa się przez 2 h, po czym poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Zbiera się frakcję czystego aminoalkoholu, który można dodatkowo przekrystalizować z heksanu lub mieszaniny heksan–benzen.

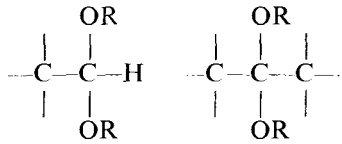
Tabela 9.6

Otrzymywanie pochodnych alkoholu β-amino-α-fenyloetylowego w reakcji amin z tlenkiem styrenu

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
$CH_3CH_2—NH_2$ *1*	A	 *2*	140–164/19	76–78	55
$CH_3CH_2CH_2$ NH $CH_3CH_2CH_2$ *3*	B	 *4*	167–168/24	—	90
$CH_3CH_2CH_2CH_2—NH_2$ *5*	A	 *6*	164–179/24	58–59	65
$CH_3CH_2CH_2CH_2$ NH $CH_3CH_2CH_2CH_2$ *7*	B	 *8*	188–190/28	—	90

Metoda B. Mieszaninę 0,2 mola cząsteczek tlenku styrenu i 0,3 mola cząsteczek aminy drugorzędowej ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 4 h, następnie poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 9.6).

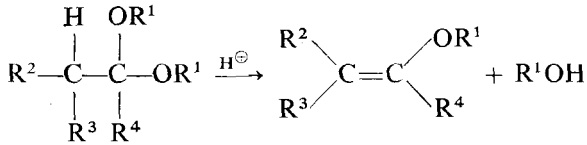
9.4. ACETALE



Acetale charakteryzuje obecność dwóch pojedynczych wiązań węgiel–tlen przy tym samym atomie węgla. Acetale otrzymuje się z odpowiednich związków karbonylowych.

Podstawienie tego samego atomu węgla dwiema grupami —OR powoduje nietrwałość układu, szczególnie w środowisku kwaśnym. Już pod działaniem bardzo słabych kwasów acetale ulegają hydrolizie do odpowiednich związków karbonylowych. W środowisku zasadowym acetale są trwałe i wykazują znaczną odporność na działanie czynników nukleofilowych. Te dwie cechy — łatwość hydrolizy do odpowiednich związków karbonylowych i odporność na atak nukleofilowy — zadecydowały o przydatności acetali do zabezpieczania grup karbonylowych w syntezie organicznej. Utworzenie acetalu umożliwia przeprowadzenie grupy karbonylowej, łatwo ulegającej działaniu czynnika nukleofiłowego, w ugrupowanie bierne. W tak zabezpieczonym układzie można następnie prowadzić reakcje na innych centrach elektrofilowych cząsteczki. Łatwa hydroliza acetalu, polegająca zazwyczaj na krótkotrwałym działaniu rozcieńczonego wodnego roztworu kwasu nieorganicznego, umożliwia powrót do pierwotnego układu karbonylowego.

Łatwy rozpad acetali obserwowany podczas ich ogrzewania w obecności katalizatorów kwasowych został wykorzystany do otrzymywania eterów winylowych:



(9.27)

Jako katalizatory stosuje się kwas *p*-toluenosulfonowy **9.4.1**, kwas fosforowy, wodorosiarczan potasowy lub fosforan jednoamonowy **9.4.2.**

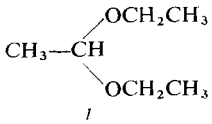
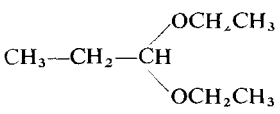
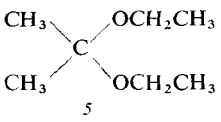
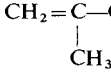
W układach cyklicznych szeroko stosowana jest metoda otrzymywania eterów winylowych z wyjściowych układów karbonylowych, przez pośrednie utworzenie acetalu i jego rozpad. W niektórych przypadkach można pominąć etap wydzielania acetalu. Przykładem takiego postępowania jest synteza 1-metoksycyklododecenu z cyklododekanonu **9.4.3.**

9.4.1. Otrzymywanie eterów winylowych przez rozpad acetali [14]

1 mol cząsteczek odpowiedniego acetalu i 0,01 mola cząsteczek kwasu *p*-toluenosulfonowego ogrzewa się w kolbie destylacyjnej umieszczonej w łaźni olejowej i przez deflegmator

Tabela 9.7

Otrzymywanie eterów winylowych przez rozpad acetali

Substrat	Temperatura w kolbie reakcyjnej [°C]	Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
 *1*	110–120	$CH_2=CH-OCH_2CH_3$ *2*	36–38	40
 *3*	165–170	$CH_3-CH=CH-OCH_2CH_3$ *4*	69–71	40
 *5*	130	 *6*	61–62	45

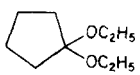
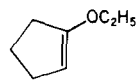
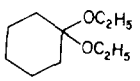
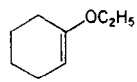
długości około 50 cm oddestylowuje się powoli mieszaninę powstającego eteru winylowego i alkoholu. Reakcję prowadzi się około 5 h, trzykrotnie, w równych odstępach czasu, wprowadzając dodatkowo po 0,005 mola cząsteczek kwasu *p*-toluenosulfonowego. Zebrany destylat przemywa się wodą w celu usunięcia alkoholu, suszy bezwodnym węglanem potasowym i destyluje ponownie, odbierając frakcję czystego eteru winylowego (tab. 9.7).

9.4.2. Otrzymywanie pochodnych cyklopentenu i cykloheksenu z odpowiednich acetali [15]

W kolbie destylacyjnej umieszcza się 0,5 mola cząsteczek acetalu dietylowego cyklicznego ketonu oraz 0,02 mola cząsteczek fosforanu jednoamonowego. Kolbę ogrzewa się do temp.

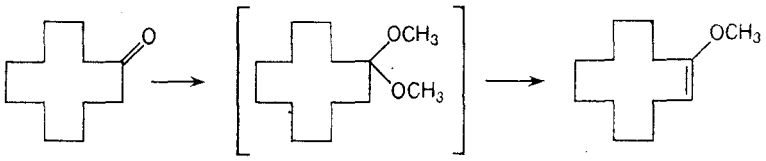
Tabela 9.8

Otrzymywanie pochodnych cyklopentenu i cykloheksenu z odpowiednich acetali

Substrat	Temperatura frakcji odbieranej [°C]	Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	131	 *2*	62–64/80	80
 *3*	158	 *4*	46/11	80

165–180°C i w ciągu 3 h zbiera się destylat zawierający mieszaninę eteru winylowego i alkoholu etylowego. Destylat przemywa się wodą, suszy bezwodnym węglanem potasowym i przez destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem wydziela się właściwy produkt (tab. 9.8).

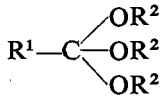
9.4.3. Otrzymywanie 1-metoksycyklododecenu z cyklododekanonu [15]



(9.28)

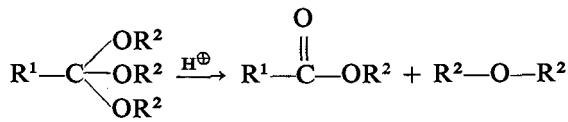
W aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci ogrzewa się do wrzenia roztwór 1 mola cząsteczek cyklododekanonu i 1,13 mola cząsteczek ortomrówczanu trimetylu w 240 cm^3 bezwodnego alkoholu metylowego z dodatkiem 0,02 mola cząsteczek kwasu *p*-toluenosulfonowego. Po upływie 1,5 h oddestylowuje się na łaźni wodnej frakcję niskowrzącą (temp. 50–70°C), a pozostałość ogrzewa nadal, w ciągu 2–3 h na łaźni olejowej w temp. 140°C pod ciśnieniem 27 hPa. 1-Metoksycyklododecen o t. wrz. 69–70°C/20 Pa otrzymuje się w wyniku destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem; wydajność 99%.

9.5. ORTOESTRY



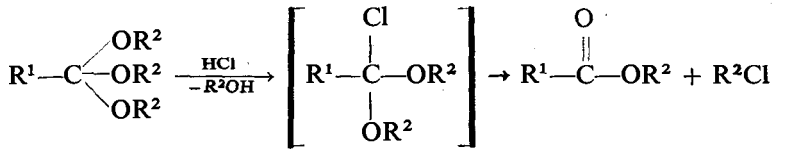
W acetalach podstawienie tego samego atomu węgla dwiema grupami —OR powoduje łatwy rozpad tych związków w środowisku kwaśnym.

Wprowadzenie trzeciej grupy —OR do tego samego atomu węgla, jak to ma miejsce w ortoestrach, zwiększa jeszcze nietrwałość układu. Ortoestry ulegają zróżnicowanym reakcjom rozpadu, w których rodzaj powstających produktów zależy od środowiska i charakteru nukleofilowego anionu kwasu użytego w reakcji. W rozpuszczalnikach obojętnych w obecności kwasów Lewisa lub kwasów protonowych posiadających słabo nukleofilowy anion, jak kwas siarkowy lub kwas *p*-toluenosulfonowy, rozpad ortoestru powoduje powstanie cząsteczek estru i eteru:



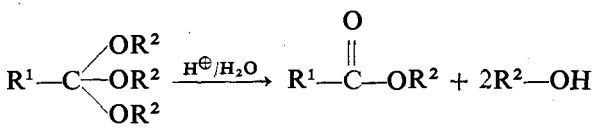
(9.29)

W obecności kwasów, których aniony wykazują większą nukleofilowość, jak np. w obecności kwasu solnego, w wyniku dwuetapowego rozpadu powstaje eter, alkohol i chlorek alkilu:



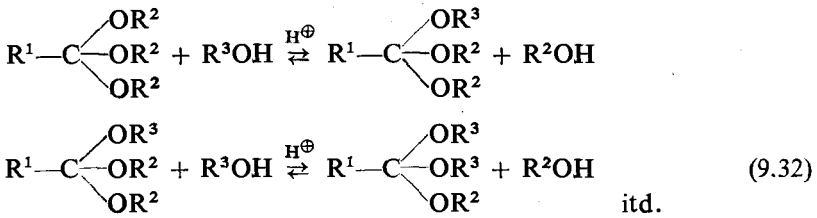
(9.30)

Analogiczny przebieg, ze względu na dostateczną nukleofilowość anionu, ma reakcja ortoestrów z kwasami karboksylowymi. Reakcja ortomrówczanu trietylu z aromatycznymi kwasami karboksylowymi jest szeroko wykorzystywana w praktyce do otrzymywania estrów etylowych tych kwasów **9.5.1.** W obecności wody i w środowisku słabo kwaśnym ortoestry łatwo ulegają hydrolizie do estrów i alkoholi:



(9.31)

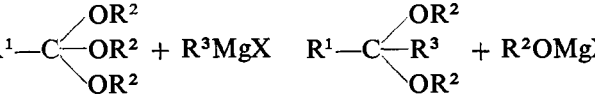
Niektóre właściwości ortoestrów są podobne do właściwości estrów kwasów karboksylowych. Na przykład ulegają odwracalnej reakcji transestryfikacji, tj. reakcji wymiany reszty alkoholanowej:



(9.32)

Powyższa reakcja ma znaczenie preparatywne **9.5.2**, pozwala bowiem na otrzymywanie z ortoestrów metylowych czy etylowych ortoestrów wyższych alkoholi. Gdy temperatura wrzenia wprowadzanego alkoholu jest wyższa od temperatury wrzenia alkoholu wymienianego w reakcji, równowagę można łatwo zmienić usuwając przez destylację niżej wrzący alkohol. Reakcja katalizowana przez kwasy (równ. 9.32) przebiega szybko w przypadku użycia alkoholi pierwszorzędowych. Natomiast tą drogą nie udaje się wprowadzić do ortoestru trzech reszt alkoholu trzeciorzędowego.

Drugą cechą upodabniającą ortoestry bardziej do estrów kwasów karboksylowych niż do acetali jest ich podatność na atak nukleofilowy w środowisku zasadowym. Ortoestry w reakcji ze związkami metaloorganicznymi tworzą acetale:



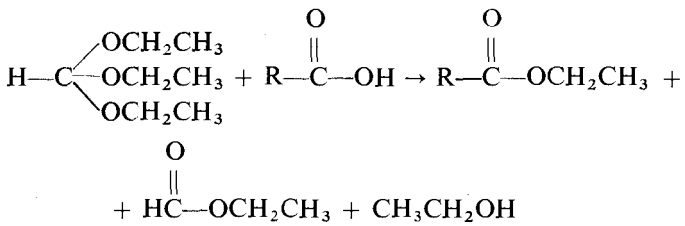
(9.33)

Powyższa reakcja ma znaczenie preparatywne, pozwala bowiem na stosunkowo łatwe uzyskiwanie acetali jako produktów wyjściowych do otrzymywania związków karbonylowych, często trudno dostępnych na innej drodze.

Zastosowanie preparatywne ma również reakcja ortomrówczanów z pierwszorzędowymi aminami aromatycznymi, prowadząca do N-alkiloformanilidów w wyniku przegrupowania, podczas ogrzewania w obecności kwasów reaktywnych imidoestrów **9.5.3.** Poddając hydrolizie wytworzone anilidy można uzyskać N-monoalkiloaniliny o wysokim stopniu czystości, trudne do otrzymania na innej drodze. Powstające w reakcji reaktywne

imidoestry zostały wykorzystane w syntezie organicznej do otrzymywania związków heterocyklicznych. W przykładzie podanym w **9.5.4.** synteza pochodnych benzoksazolu lub benzotiazolu oparta jest na procesie wewnątrzcząsteczkowej transestryfikacji powstającego przejściowo imidoestru.

9.5.1. Otrzymywanie estrów etylowych aromatycznych kwasów karboksylowych przy użyciu ortomrówczanu trietylu [16]

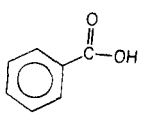
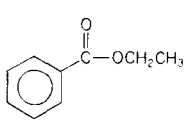
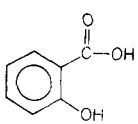
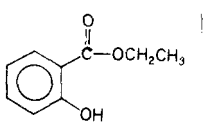


$$H{-}C(OCH_2CH_3)_3 + R{-}C(=O){-}OH \rightarrow R{-}C(=O){-}OCH_2CH_3 + HC(=O){-}OCH_2CH_3 + CH_3CH_2OH \qquad (9.34)$$

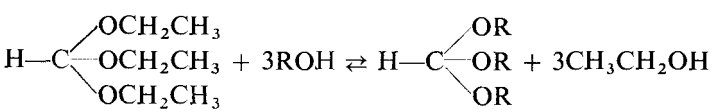
W aparaturze do destylacji frakcjonowanej (deflegmator), zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 0,1 mola cząsteczek aromatycznego kwasu karboksylowego z 10%-owym nadmiarem ortomrówczanu trietylu (0,11 mola). Kolbę ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze podanej w tab. 9.9 i w ciągu 35–45 min oddestylowuje powstający w reakcji mrówczan etylu i alkohol etylowy. Otrzymany ester etylowy kwasu aromatycznego oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem; wydajność 90% (tab. 9.9).

Tabela 9.9

Estryfikacja kwasu benzoesowego i salicylowego przy użyciu ortomrówczanu trietylu

Substrat	Temperatura łaźni [°C]	Produkt	
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]
 *1*	145–160	 *2*	95/23
 *3*	145–175	 *4*	105/15

9.5.2. Otrzymywanie ortomrówczanów alkoholi wyżej wrzących od alkoholu etylowego w reakcji transestryfikacji ortomrówczanu trietylu [17]



$$H{-}C(OCH_2CH_3)_3 + 3ROH \rightleftarrows H{-}C(OR)_3 + 3CH_3CH_2OH \qquad (9.35)$$

W aparaturze do destylacji frakcjonowanej, zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszcza się 1 mol cząsteczek ortomrówczanu trietylu i 4 mole cząsteczek odpowiedniego bezwodnego alkoholu z dodatkiem 4 kropli stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę powoli ogrzewa się oddestylowując powstający alkohol etylowy (kolumna destylacyjna

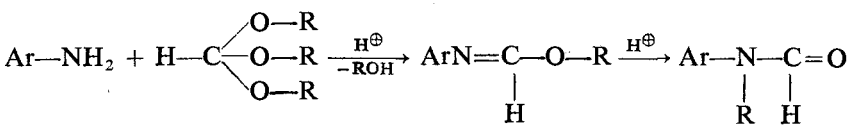
Tabela 9.10

Otrzymywanie ortomrówczanów

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
$ClCH_2CH_2OH$ *1*	$HC(OCH_2CH_2Cl)_3$ *2*	163–165/15	85
$CH_3CH_2CH_2OH$ *3*	$HC(OCH_2CH_2CH_3)_3$ *4*	106–108/53	95
$CH_3CHClCH_2OH$ *5*	$HC(OCH_2CHClCH_3)_3$ *6*	105–107/0,7	85
$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$ *7*	$HC(OCH_2CH_2CH_2CH_3)_3$ *8*	132–133/29	90
$(CH_3)_2CHCH_2OH$ *9*	$HC(OCH_2CH(CH_3)_2)_3$ *10*	118–120/29	85
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ *11*	$HC(OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$ *12*	135–137/5	80

powinna być tym sprawniejsza, im mniejsza jest różnica temperatur wrzenia użytego alkoholu i etanolu). W ciągu około 3 h oddestylowują 3 mole cząsteczek alkoholu etylowego. Następnie wymienia się kolumnę na krótki deflegmator i usuwa przez destylację nadmiar użytego alkoholu. Produkt oczyszcza się przez destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 9.10).

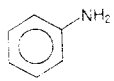
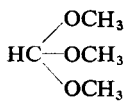
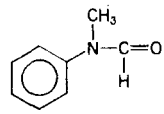
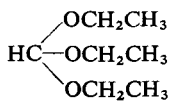
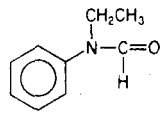
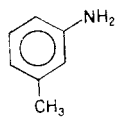
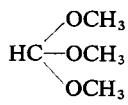
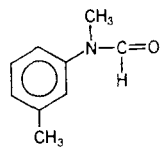
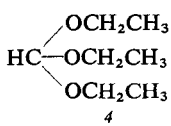
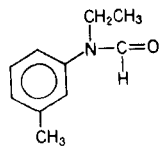
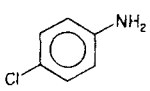
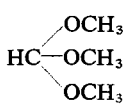
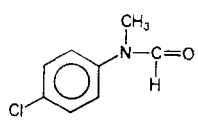
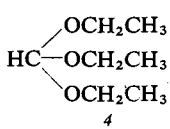
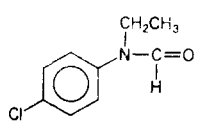
9.5.3. Otrzymywanie N-alkiloformanilidów w reakcji ortomrówczanów z pierwszorzędowymi aminami aromatycznymi [18]



(9.36)

Tabela 9.11

Reakcje amin aromatycznych z ortomrówczanami

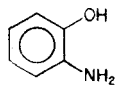
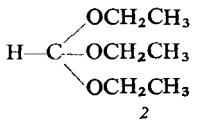
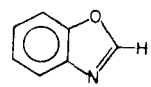
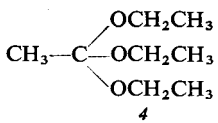
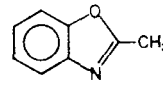
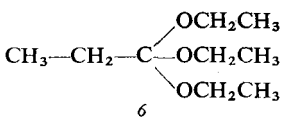
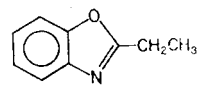
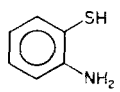
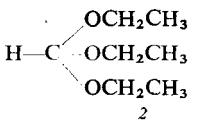
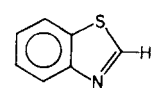
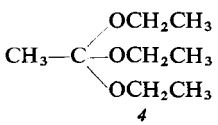
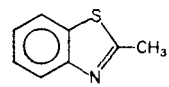
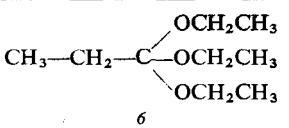
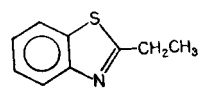
Substraty		Produkt		
amina	ortomrówczan	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 1	 2	 3	150–153/53	60
	 4	 5	153–154/53	75
 6	 2	 7	163–164/53	75
	 4	 8	164–165/53	75
 9	 2	 10	165–166/27	85
	 4	 11	167–168/27	85

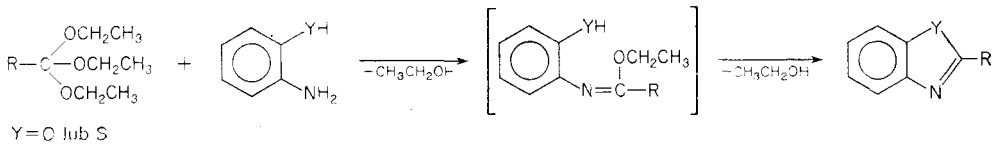
W kolbie aparatury do destylacji frakcjonowanej (sprawna kolumna) umieszcza się termometr sięgający dna, a następnie wprowadza się 0,5 mola cząsteczek pierwszorzędowej aminy aromatycznej, 0,75 mola cząsteczek ortomrówczanu i 0,02 mola cząsteczek stężonego kwasu siarkowego. Kolbę ogrzewa się na łaźni olejowej oddestylowując powoli powstający alkohol. Po oddestylowaniu alkoholu temperaturę podnosi się na 30 min do 175–180°C. W tym czasie oddestylowują resztki alkoholu i częściowo ortomrówczan. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, odbierając frakcję N-alkiloformanilidu (tab. 9.11).

9.5.4. Otrzymywanie pochodnych benzoksazolu i benzotiazolu podstawionych w pozycji 2 w reakcji ortoestrów z *o*-aminofenolem lub *o*-aminotiofenolem [19]

Tabela 9.12

Otrzymywanie pochodnych benzoksazolu i benzotiazolu podstawionych w pozycji 2 w reakcji ortoestrów z *o*-aminofenolem lub *o*-aminotiofenolem

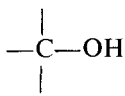
Substraty		Produkt	
amina	ortoester	wzór	t. wrz. [°C/hPa]
 *1*	 *2*	 *3*	182
	 *4*	 *5*	91/24
	 *6*	 *7*	129/31
 *8*	 *2*	 *9*	112–113/23
	 *4*	 *10*	132/24
	 *6*	 *11*	151/20



(9.37)

Reakcję przeprowadza się w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umożliwiającej frakcjonowane oddestylowanie powstającego w trakcie reakcji alkoholu etylowego. W kolbie destylacyjnej umieszcza się 0,17 mola cząsteczek *o*-aminofenolu (lub *o*-aminotiofenolu), 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego ortoestru trietylu i 0,007 mola cząsteczek stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę ogrzewa się powoli na łaźni olejowej. W temperaturze 115–130°C zaczyna oddestylowywać powstający alkohol etylowy. Proces usuwania alkoholu kontynuuje się podnosząc powoli, w ciągu około 1 h, temperaturę łaźni do 170–180°C. W tym czasie odbiera się ponad 30 cm^3 etanolu. Dodatkowo ogrzewa się zawartość kolby do temp. 175–185°C przez 45 min. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji odbierając frakcję odpowiedniego benzoksazolu (lub benzotiazolu); wydajność 75–85% (tab. 9.12).

9.6. ALKOHOLE. NUKLEOFILOWE PODSTAWIENIE GRUPY OH



W alkoholach pojedyncze wiązanie węgiel–tlen wykazuje znacznie większą reaktywność niż wiązanie C—O w układzie eterowym C—O—C. Przyczyną wzmożonej reaktywności jest włączenie wiązania C—O w układ C—O—H, co zwiększa polaryzację wiązania węgiel–tlen, a w konsekwencji ułatwia jego rozpad połączony z podstawieniem nukleofilowym grupy OH lub z eliminacją cząsteczki wody. Obydwie reakcje zostały szeroko wykorzystane w preparatyce i syntezie organicznej.

Przemiana polegająca na rozerwaniu wiązania C—O w alkoholach jest w przeważającej większości reakcji związana z atakiem nukleofilowym i odejściem grupy OH.

Czynnikiem nukleofilowym są najczęściej aniony kwasów chlorowcowodorowych:

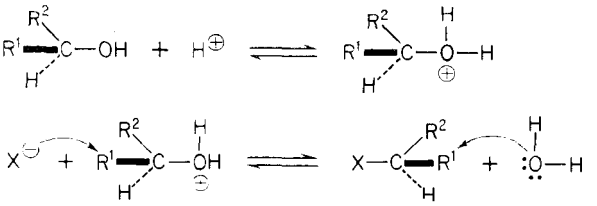
$$R—OH + HX \rightleftarrows R—X + H_2O \qquad (9.38)$$

Osłabienie wiązania C—O przez sprotonowanie atomu tlenu w procesie katalizy kwasowej znacznie przyspiesza reakcję. Szerokie zastosowanie tej przemiany w syntezie przyczyniło się do opracowania wielu wariantów metody z wykorzystaniem różnych związków zawierających atom chlorowca. Do najczęściej używanych należą kwasy chlorowcowodorowe **9.6.1–9.6.8**, chlorek tionylu **9.6.9–9.6.11** oraz mieszanina jodu z fosforem **9.6.12.** Zastosowanie związków fosforoorganicznych zostało omówione w rozdz. 14. W niektórych przypadkach stosuje się mieszaniny związków fosforu z chlorowcopochodnymi, takimi jak bromek benzylu, jodek metylu [20] czy N-halogenoimidy [23].

Podstawianie nukleofilowe grupy OH atomem chlorowca przy użyciu kwasów chlorowcowodorowych

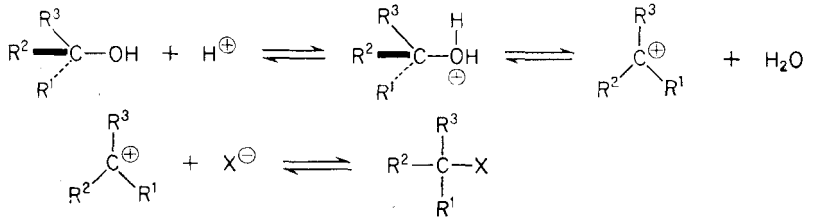
Przebieg reakcji podstawienia grupy OH atomem chlorowca zależy od nukleofilowości anionu kwasowego w zastosowanym środowisku. Szybkość reakcji w środowisku protonowym wzrasta w szeregu $Cl^{\ominus} < Br^{\ominus} < I^{\ominus}$. Szybkość reakcji zależy ponadto od rzędowości alkoholu. Alkohole trzeciorzędowe reagują z chlorowcowodorami łatwiej niż alkohole drugorzędowe, a te z kolei łatwiej od alkoholi pierwszorzędowych. Różnice w szybkości reakcji spowodowane są efektem grupy alkilowej, wywierającym wpływ na stopień spolaryzowania wiązania C—O.

Efekt ten prowadzi do dwóch całkowicie odrębnych mechanizmów reakcji. Głównie alkohole pierwszorzędowe i nie zawsze alkohole drugorzędowe reagują wg mechanizmu S_N2, przy czym konsekwencją stereochemiczną jest inwersja konfiguracji:



(9.39)

Alkohole trzeciorzędowe a częściowo również drugorzędowe reagują z kwasami chlorowcowodorowymi zgodnie z mechanizmem S_N1, z towarzyszącą mu racemizacją uzyskanych produktów:



(9.40)

Wobec stwierdzenia, że nie we wszystkich przypadkach reakcji S_N1 stosunek epimerycznych produktów wynosi 1 :1 lub w przypadku mechanizmu S_N2 nie odpowiada 100%-owej inwersji konfiguracji przypuszcza się, że wiele reakcji przebiega równocześnie według obu mechanizmów z dominującą przewagą jednego z nich, lub że odgrywa tu rolę niewyjaśniony dokładnie proces solwatowania powstających karbokationów.

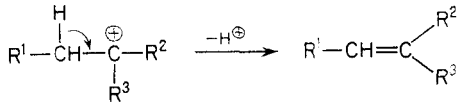
Powstawanie w reakcji (równ. 9.40) płaskiego karbokationu jest procesem odwracalnym. Pod względem stereochemicznym proces ma przebieg nieodwracalny. Nawet nietrwały karbokation ulegający reakcji odwrotnej, tj. przyłączeniu cząsteczki wody, jest przez tę cząsteczkę atakowany równorzędnie z obu stron, co stwarza równe szanse dla powstania identycznej liczby cząsteczek alkoholu wyjściowego o przeciwnej konfiguracji.

Rozgałęzienie łańcucha na atomie węgla sąsiadującym z węglem podstawionym grupą hydroksylową w alkoholach pierwszo- i drugorzędowych może spowodować przegrupowania szkieletu węglowego w niektórych produktach reakcji. Powstające w stanie przejściowym, lub jako produkty pośrednie, karbokationy, zależnie od ich trwałości, przechodzą

w odpowiednie halogenki zgodnie z mechanizmem S_N1. Ze względu na największą trwałość karbokationów trzeciorzędowych produktami przegrupowań są głównie trzeciorzędowe halogenki alkilowe. W przypadku alkoholi allilowych otrzymuje się zawsze równowagową mieszaninę dwu chlorowcozwiązków:

$$R{-}CH{=}CH{-}CH_2{-}OH \xrightarrow{HX} R{-}CH{=}CH{-}CH_2X + R{-}\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{CH}}{-}CH{=}CH_2 \qquad (9.41)$$

Nukleofilowemu podstawieniu grupy OH atomem chlorowca towarzyszą reakcje konkurencyjne, w wyniku których powstają etery i związki nienasycone. Obie te reakcje przebiegają najczęściej z udziałem karbokationu, który może być atakowany przez wyjściowy alkohol o słabym charakterze nukleofilowym z utworzeniem eteru lub też po utracie protonu może przekształcić się w związek nienasycony:



(9.42)

Ze względu na znaczną odwracalność reakcji podstawienia grupy hydroksylowej atomem chlorowca przy użyciu kwasów chlorowcowodorowych, w celu przesunięcia równowagi w prawo, stosuje się nadmiar kwasu chlorowcowodorowego. Lotne halogenki oddestylowuje się ze środowiska reakcji w trakcie powstawania, a w niektórych przypadkach zapobiega się reakcji odwrotnej przez usuwanie ze środowiska reakcji powstającej wody. Tylko bardzo reaktywne alkohole trzeciorzędowe i niektóre alkohole benzylowe można przeprowadzić w chlorki działaniem stężonego kwasu solnego **9.6.1.** W przypadku tak aktywnych i skłonnych do eliminacji alkoholi, jak np. 2-fenylopropan-2-ol, należy stosować nasycenie gazowym chlorowodorem w obniżonej temperaturze. W tych warunkach powstające ubocznie produkty eliminacji przyłączają chlorowodór dając pożądaną chlorowcopochodną **9.6.2.** Dla mniej reaktywnych alkoholi pierwszo- i drugorzędowych dobre wyniki daje użycie roztworu chlorku cynkowego w stężonym kwasie solnym. Chlorek cynkowy spełnia podwójną rolę — katalizuje reakcję jako kwas Lewisa i zwiększa stężenie anionów chlorkowych w mieszaninie reakcyjnej **9.6.3.** W przypadku cyklicznych alkoholi korzystne jest stosowanie w tym celu chlorku wapniowego **9.6.4.**

Podstawienie grupy hydroksylowej atomem bromu można przeprowadzić stosując kwas bromowodorowy. Najczęściej używa się wodnego roztworu bromowodoru o stałej temperaturze wrzenia około 128°C, zawierającego w przybliżeniu 48% bromowodoru. W tych warunkach ulegają reakcji nawet pierwszorzędowe alkohole alifatyczne **9.6.5.** Użycie mieszaniny kwasu bromowodorowego i kwasu siarkowego znacznie zwiększa wykorzystanie dość drogiego bromowodoru oraz wpływa korzystnie na wydajność produktu. Metoda ta znalazła zastosowanie prawie wyłącznie w reakcji alkoholi pierwszorzędowych **9.6.6.** Dogodną metodą zamiany grupy hydroksylowej na atom bromu jest działanie gazowym bromowodorem. Metoda ta ma zastosowanie głównie do syntez bromków wysokowrzących alkoholi **9.6.7.**

Najbardziej aktywnym odczynnikiem w reakcji wymiany grupy hydroksylowej na chlorowiec jest jodowodór. W preparatyce najczęściej stosuje się roztwór wodny o stałej temperaturze wrzenia około 127°C, zawierający w przybliżeniu 57% jodowodoru **9.6.8.** Nie-

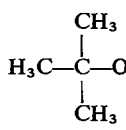
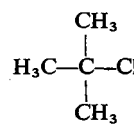
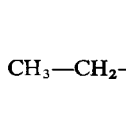
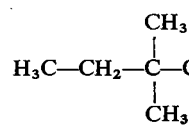
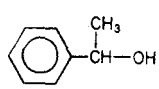
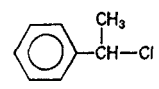
dogodnością stosowania kwasu jodowodorowego jest możliwość wtórnej redukcji utworzonego jodku do węglowodoru (równ. 9.8). Nie stosuje się też mieszaniny kwasu jodowodorowego z kwasem siarkowym, ze względu na utleniające właściwości tego ostatniego. W niektórych przypadkach poleca się użycie mieszaniny jodku potasowego z kwasem ortofosforowym [3].

9.6.1. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie stężonego kwasu solnego na alkohole

Alkohol wytrząsa się przez 10–15 min z 3–5-krotnym nadmiarem molowym stężonego kwasu solnego. Oddzieloną warstwę organiczną przemywa się wodą i 5%-owym roztworem wodorowęglanu sodowego. Po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym produkt oczyszcza się przez destylację (tab. 9.13).

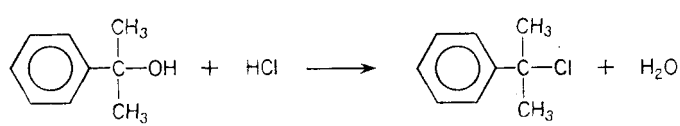
Tabela 9.13

Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie stężonego kwasu solnego na alkohole

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	50–52	90
 *3*	 *4*	83–85	70
 *5*	 *6*	90–91/44	75†

† Przemywanie wodą i wodorowęglanem jest niepotrzebne.

9.6.2. Otrzymywanie 2-chloro-2-fenylopropanu



(9.43)

Oziębiony w łaźni z mieszaniną wody i lodu 2-fenylopropan-2-ol nasyca się przez 2–3 h gazowym chlorowodorem. Oddziela się warstwę wodną zawierającą nadmiar nieprzere-

agowanego chlorowodoru, a warstwę 2-chloro-2-fenylopropanu suszy się bezwodnym chlorkiem wapniowym. 2-Chloro-2-fenylopropan uzyskuje się z wydajnością ilościową. Produkt jest na ogół dostatecznie czysty, próby destylacji prowadzą do rozkładu.

9.6.3. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie stężonego kwasu solnego i chlorku cynkowego na alkohole [25]

Rozpuszcza się 2 mole cząsteczek chlorku cynkowego w 2 molach cząsteczek chlorowodoru (w postaci stężonego kwasu solnego). Podczas rozpuszczania mieszaninę należy chłodzić dla uniknięcia strat chlorowodoru. Do otrzymanego roztworu dodaje się 1 mol cząsteczek alkoholu i powoli ogrzewa do wrzenia. Początkowo może wydzielać się nieco chlorowodoru — wyciąg! Po upływie 2–3 h zamienia się chłodnicę zwrotną na deflegmator i chłodnicę destylacyjną, i powoli oddestylowuje utworzony surowy chlorek alkilu.

Gdy powstający chlorek jest lotny, jak np. chlorek izopropylu, można bez wstępnego ogrzewania pod chłodnicą zwrotną bezpośrednio oddestylować go z mieszaniny reakcyjnej w miarę powstawania, chłodząc odbieralnik w wodzie z lodem.

Oczyszczanie chlorków można przeprowadzić następująco:

A. Chlorki pierwszorzędowe. Surowy chlorek ogrzewa się do wrzenia z równoważną objętością stężonego kwasu siarkowego. Po upływie 0,5 h oddestylowuje się chlorek znad kwasu. Destylat przemywa się wodą i destyluje ponownie po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym.

B. Głównie chlorki drugorzędowe. Surowy chlorek wytrząsa się z równą objętością stężonego kwasu solnego, a następnie przemywa kolejno: wodą, 10%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego i powtórnie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym produkt poddaje się destylacji (tab. 9.14).

Tabela 9.14

Otrzymywanie chlorków alkilowych z alkoholi pierwszo- i drugorzędowych

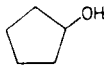
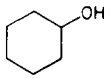
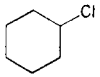
Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
$CH_3CH_2CH_2—OH$ *1*	B	$CH_3CH_2CH_2—Cl$ *2*	45–46	90
$(CH_3)_2CH—OH$ *3*	B	$(CH_3)_2CH—Cl$ *4*	35–36	70
$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$ *5*	A	$CH_3CH_2CH_2CH_2—Cl$ *6*	76–78	65
$CH_3CH_2CH(CH_3)—OH$ *7*	B	$CH_3CH_2CH(CH_3)—Cl$ *8*	66–68	75
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—OH$ *9*	A	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—Cl$ *10*	104–106	65

9.6.4. Otrzymywanie chlorków alicyklicznych przez działanie stężonego kwasu solnego i chlorku wapniowego na alkohole [24]

Do 1 mola cząsteczek cyklicznego alkoholu dodaje się 2,5 mola cząsteczek chlorowodoru (w postaci stężonego kwasu solnego) i 0,9 mola cząsteczek bezwodnego chlorku wapniowego. Mieszaninę ogrzewa się na wrzącej łaźni przez około 10 h. Na początku wydziela się nieco chlorowodoru (wyciąg!). W czasie ogrzewania wskazane jest energiczne mieszanie (od intensywności mieszania zależy czas ogrzewania; stosując ciągłe energiczne mieszanie

Tabela 9.15

Otrzymywanie chlorków alicyklicznych przez działanie stężonego kwasu solnego i chlorku wapniowego na alkohole

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
 *1*	*2*	113–115	60
 *3*	 *4*	141–142	65

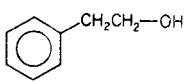
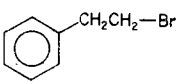
można skrócić czas reakcji o około 40%). Po ochłodzeniu oddziela się warstwę organiczną, przemywa niewielką ilością wody, następnie nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym produkt destyluje się (tab. 9.15).

9.6.5. Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie kwasu bromowodorowego na alkohole [25, 26]

Mieszaninę 1 mola cząsteczek alkoholu i 4 moli cząsteczek bromowodoru (w postaci 48%-owego kwasu bromowodorowego) ogrzewa się powoli, oddestylowując wraz z parą wodną powstający bromek. Destylację kończy się, gdy z chłodnicy przestaną spływać „tłuste" krople bromku. (Uwaga: W celu lepszego wykorzystania kwasu bromowodorowego do pozostałości można dodać następny mol cząsteczek alkoholu i operację powtórzyć uzyskując z nieco mniejszą wydajnością dodatkową porcję bromku.) Oddzielony z destylatu surowy bromek przemywa się równą objętością stężonego kwasu solnego, następnie wodą, 10%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego i powtórnie wodą. Produkt destyluje się ponownie po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym (tab. 9.16).

Tabela 9.16

Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie kwasu bromowodorowego na alkohole

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
$CH_3CH_2CH_2—OH$ *1*	$CH_3CH_2CH_2—Br$ *2*	71–72	65
$(H_3C)_2CH—OH$ *3*	$(H_3C)_2CH—Br$ *4*	59–60	75
$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$ *5*	$CH_3CH_2CH_2CH_2—Br$ *6*	100–102	70
$(H_3C)_2CHCH_2—OH$ *7*	$(H_3C)_2CHCH_2—Br$ *8*	91–92	55
$CH_3CH_2CH(CH_3)—OH$ *9*	$CH_3CH_2CH(CH_3)—Br$ *10*	90–92	75
 *11*	 *12*	108–110/27	85

9.6.6. Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie mieszaniny kwasu bromowodorowego i kwasu siarkowego na alkohole [27]

Sporządza się mieszaninę 2 moli cząsteczek bromowodoru (w postaci 48%-owego kwasu bromowodorowego) i 1 mola cząsteczek stężonego kwasu siarkowego. Dla uniknięcia strat bromowodoru kwas siarkowy dodaje się powoli, niewielkimi porcjami, do silnie chłodzonego kwasu bromowodorowego. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się 1,5 mola cząsteczek alkoholu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 2–3 h. W czasie ogrzewania może wydzielać się bromowodór (wyciąg!). Następnie z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się utworzony bromek. (Uwaga: Bromki o dużej lotności, jak np. bromek etylu, oddestylowuje się bezpośrednio z mieszaniny reagującej w miarę powstawania, bez potrzeby wstępnego ogrzewania pod chłodnicą zwrotną; zbiera się je w odbieralniku chłodzonym lodem.) Z destylatu oddziela się warstwę bromku i przemywa równą objętością stężonego kwasu solnego, wodą, 10%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego i znowu wodą. Produkt destyluje się ponownie po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym (tab. 9.17).

Tabela 9.17

Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie mieszaniny kwasu bromowodorowego i kwasu siarkowego na alkohole

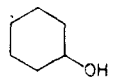
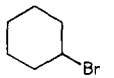
Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
CH_3CH_2—OH *1*	CH_3CH_2—Br *2*	38–39	80
$CH_3CH_2CH_2$—OH *3*	$CH_3CH_2CH_2$—Br *4*	71–72	85
$CH_3CH_2CH_2CH_2$—OH *5*	$CH_3CH_2CH_2CH_2$—Br *6*	100–102	90
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$—OH *7*	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$—Br *8*	127–129	85

9.6.7. Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie gazowego bromowodoru na alkohole [28]

Alkohol ogrzany do temp. 100–120°C nasyca się gazowym suchym bromowodorem. Do nasycenia potrzeba około 1,5 mola cząsteczek bromowodoru na 1 mol cząsteczek alkoholu. Po ochłodzeniu mieszaninę poreakcyjną przemywa się stężonym kwasem siarkowym (bio-

Tabela 9.18

Otrzymywanie bromków alkilowych przez działanie gazowego bromowodoru na alkohole

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	163–165	70
$CH_3(CH_2)_5CH_2$—OH *3*	$CH_3(CH_2)_5CH_2$—Br *4*	71–73/27	90
$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$—OH *5*	$CH_3(CH_2)_{10}CH_2$—Br *6*	152–155/27	90

rąc objętość równą objętości użytego alkoholu), a następnie 50%-ową mieszaniną woda–metanol z takim dodatkiem amoniaku, aby zobojętnić warstwę bromku wobec fenoloftaleiny. Po zobojętnieniu produkt przemywa się powtórnie 50%-owym metanolem, suszy bezwodnym chlorkiem wapniowym i destyluje (tab. 9.18).

9.6.8. Otrzymywanie jodków alkilowych przez działanie kwasu jodowodorowego na alkohole [25]

W kolbie destylacyjnej umieszcza się 2 mole cząsteczek jodowodoru (w postaci 57%-owego kwasu jodowodorowego) i dodaje 0,5 mola cząsteczek alkoholu. Mieszaninę ogrzewa się powoli, oddestylowując wraz z wodą powstający jodek. Szybkość destylacji reguluje się w ten sposób, aby przedestylować połowę objętości mieszaniny (co wystarcza całkowicie do usunięcia wytworzonego jodku) w przybliżeniu w ciągu tylu godzin, z ilu atomów węgla składa się łańcuch alkoholu pierwszorzędowego. W przypadku alkoholi drugorzędowych szybkość destylacji może być nieco większa. W celu lepszego wykorzystania kwasu jodowodorowego do pozostałości można dodać powtórnie 0,5 mola cząsteczek alkoholu i operację powtórzyć. Z destylatu oddziela się warstwę organiczną. Otrzymany w ten sposób surowy jodek przemywa się równą objętością stężonego kwasu solnego, wodą, 5%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego (ewentualne zabarwienie jodem można usunąć przez dodanie do tego roztworu niewielkich ilości siarczynu lub tiosiarczanu sodowego) i ponownie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym mieszaninę poddaje się destylacji (tab. 9.19).

Powstające podczas dłuższego przechowywania ślady jodu, powodujące lekkie zabarwienie jodku, można usunąć destylując jodek znad niewielkiej ilości sproszkowanego srebra lub miedzi.

Tabela 9.19

Otrzymywanie jodków alkilowych przez działanie kwasu jodowodorowego na alkohole

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
$CH_3—OH$ *1*	$CH_3—I$ *2*	42–43	80
$CH_3CH_2—OH$ *3*	$CH_3CH_2—I$ *4*	72–73	60
$CH_3CH_2CH_2—OH$ *5*	$CH_3CH_2CH_2—I$ *6*	102–103	50
$(CH_3)_2CH—OH$ *7*	$(CH_3)_2CH—I$ *8*	89–90	50
$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$ *9*	$CH_3CH_2CH_2CH_2—I$ *10*	130–131	50
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—OH$ *11*	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—I$ *12*	153–155	50

Podstawienie nukleofilowe grupy OH atomem chlorowca przy użyciu chlorku tionylu

Uaktywnione przez włączenie w układ alkoholowy C—O—H pojedyncze wiązanie węgiel–tlen ulega łatwo rozerwaniu w reakcji alkoholu z chlorkiem tionylu. Sumaryczny przebieg

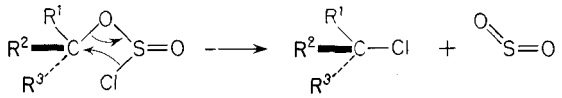
reakcji przedstawia równanie:

$$R{-}OH + SOCl_2 \rightarrow R{-}Cl + SO_2 + HCl \qquad (9.44)$$

Mechanizm reakcji jest złożony i zależny od warunków jej prowadzenia. W pierwszym etapie pod działaniem chlorku tionylu na alkohol powstaje chlorek alkilosiarkawy:

$$R{-}OH + SOCl_2 \rightarrow R{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}Cl + HCl \qquad (9.45)$$

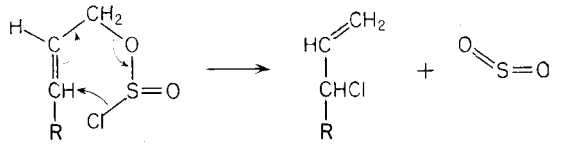
Utworzony chlorek jest nietrwały i ulega przegrupowaniu do chlorku alkilu z wydzieleniem dwutlenku siarki:



(9.46)

W nieobecności zasad wewnątrzcząsteczkowe przegrupowanie polega na nukleofilowym podstawieniu atomem chloru grupy —O—S=O, z równoczesnym rozerwaniem wiązania S—Cl. Mechanizm określa się jako wewnątrzcząsteczkowe podstawienie nukleofilowe S_Ni, a jego stereochemiczną konsekwencją jest zachowanie konfiguracji.

W przypadku alkoholi allilowych przegrupowaniu chlorku alkilosiarkawego towarzyszy przegrupowanie allilowe i mechanizm tej reakcji określa się jako S_Ni':



(9.47)

Powstający przejściowo w reakcjach alkoholi z chlorkiem tionylu chlorek alkilosiarkawy, jako chlorek kwasowy może reagować z wyjściowym alkoholem z wytworzeniem siarczynu dialkilu:

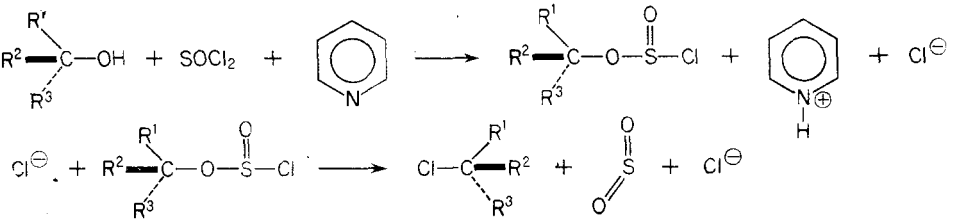
$$R{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}Cl + R{-}O{-}H \rightarrow R{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}OR + HCl \qquad (9.48)$$

Powstanie dość trwałego siarczynu dialkilu, w sprzyjających warunkach i przy braku zawady przestrzennej, np. w alkoholach pierwszorzędowych, może stanowić silną reakcję konkurencyjną, uniemożliwiającą wykorzystanie chlorku tionylu do wymiany grupy hydroksylowej na atom chloru.

Mimo to metoda otrzymywania chloropochodnych z alkoholi przy użyciu chlorku tionylu znalazła szerokie zastosowanie w preparatyce i syntezie organicznej. Reakcja przebiega w łagodnych warunkach, nie wywołuje przegrupowań szkieletu węglowego oraz pozwala na łatwe wyodrębnianie otrzymywanego chlorku spośród pozostałych gazowych produktów reakcji. Możliwość pojawiania się reakcji ubocznej (równ. 9.48) można zmniejszyć do minimum, stosując znaczny nadmiar chlorku tionylu **9.6.9** i **9.6.10.**

W przypadku gdy kwaśne środowisko wydzielającego się chlorowodoru jest niekorzystne lub gdy pożądana jest zmiana stereochemii produktu, reakcję z chlorkiem tionylu można prowadzić w obecności zasad organicznych. W tym celu najczęściej stosuje się

pirydynę **9.6.11.** Wprowadzenie zasady zmienia mechanizm rozkładu chlorku alkilosiarkawego. Powstanie chlorku alkilu następuje w wyniku podstawienia grupy $-O-\overset{\overset{O}{\|}}{S}-Cl$ anionem chlorkowym, utworzonym w reakcji chlorowodoru z wprowadzoną zasadą:



(9.49)

Reakcja przebiega według mechanizmu S_N2, z normalną w tych warunkach inwersją konfiguracji. W obecności zasad zahamowaniu ulega również reakcja uboczna (równ. 9.48), prowadząca do tworzenia siarczynów dialkilowych.

Stosowany w reakcjach chlorek tionylu powinien być świeżo przedestylowany. W ostatnich latach zaczęto również stosować bromek tionylu do otrzymywania bromków alkilowych, przy czym mechanizm reakcji jak i sposób postępowania jest taki sam, jak przy użyciu bardziej rozpowszechnionego chlorku tionylu.

9.6.9. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie chlorku tionylu na alkohole pierwszorzędowe [25]

Reakcję prowadzi się w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Do 2 moli cząsteczek chlorku tionylu wkrapla się powoli 0,5 mola cząsteczek alkoholu, a następnie ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 2–3 h. W tym czasie następuje wydzielanie znacznych ilości chlorowodoru i dwutlenku siarki (wyciąg! i ewentualne pochłanianie gazów). Po zakończeniu reakcji roztwór poddaje się destylacji. Najpierw oddestylowuje nadmiar nieprzereagowanego chlorku tionylu, a następnie chlorek alkilu. Otrzymaną chloropo-

Tabela 9.20

Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie chlorku tionylu na alkohole pierwszorzędowe

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—OH$ *1*	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—Cl$ *2*	134–135	60
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—OH$ *3*	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—Cl$ *4*	158–160	80
$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—OH$ *5*	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2—Cl$ *6*	181–183	80

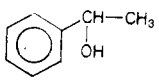
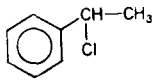
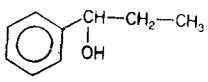
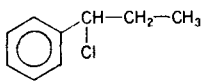
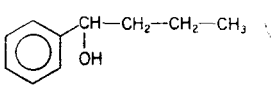
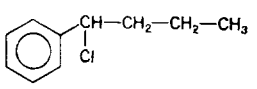
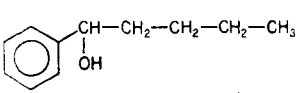
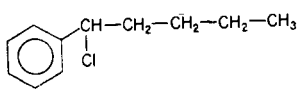
chodną przemywa się kolejno niewielką ilością wody, 10%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego i ponownie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym produkt destyluje się (tab. 9.20).

9.6.10. Otrzymywanie chlorków benzylowych przez działanie chlorku tionylu na drugorzędowe alkohole benzylowe [29]

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej we wkraplacz, mieszadło i chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci (rurka z chlorkiem wapniowym), umieszcza się 1 mol cząsteczek chlorku tionylu. Kolbę chłodzi się w łaźni z lodem i wodą, i przy ciągłym mieszaniu wkrapla się w ciągu 20 min 0,2 mola cząsteczek alkoholu. Po wkropleniu alkoholu przerywa się chłodzenie i mieszaninę reakcyjną pozostawia w temperaturze pokojowej na 0,5–1 h. Nadmiar chlorku tionylu usuwa się przez oddestylowanie pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym przez dalszą destylację wydziela się właściwy produkt (tab. 9.21).

Tabela 9.21

Otrzymywanie chlorków benzylowych przez działanie chlorku tionylu na drugorzędowe alkohole benzylowe

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 1	 2	82–83/27	80
 3	 4	90–92/27	85
 5	 6	104–105/20	75
 7	 8	125–126/27	70

9.6.11. Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie chlorku tionylu na alkohole w obecności pirydyny [25]

W aparaturze, podanej w **9.6.10**, umieszcza się mieszaninę 0,5 mola cząsteczek alkoholu i 0,5 mola cząsteczek bezwodnej pirydyny. Mieszając, wkrapla się powoli w ciągu 3–4 h 1 mol cząsteczek chlorku tionylu, a następnie ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 45

min. Po ochłodzeniu oddziela się górną warstwę surowego chlorku i przemywa kolejno: wodą, 5%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i ponownie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym produkt poddaje się destylacji (tab. 9.22).

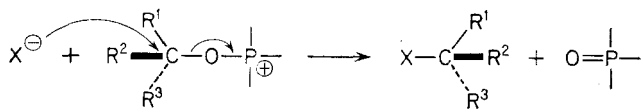
Tabela 9.22

Otrzymywanie chlorków alkilowych przez działanie chlorku tionylu na alkohole w obecności pirydyny

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$ *1*	$CH_3CH_2CH_2CH_2—Cl$ *2*	76–78	75
$CH_3CH_2CH(CH_3)—OH$ *3*	$CH_3CH_2CH(CH_3)—Cl$ *4*	66–68	70
$(CH_3)_2CHCH_2—OH$ *5*	$(CH_3)_2CHCH_2—Cl$ *6*	68–69	50

Podstawienie nukleofilowe grupy OH atomem chlorowca przy użyciu związków fosforu

Wymiana grupy hydroksylowej na atom chlorowca przy użyciu związków fosforu jest następnym przykładem przemian, w których rozerwanie wiązania C—O alkoholu poprzedzone jest reakcją wiązania tlen–wodór. Reakcje przebiegają według mechanizmu zbliżonego do *przegrupowania Arbuzowa* (patrz podrozdz. 14.11). W uproszczeniu polega on na powstawaniu reaktywnego związku przejściowego, w którym atom tlenu z grupy hydroksylowej alkoholu związany jest z atomem fosforu o ładunku dodatnim. Wprowadzenie grupy z dodatnio naładowanym atomem fosforu powoduje znaczną polaryzację wiązania C—O i umożliwia dogodne podstawienie atomem chlorowca:



(9.50)

W niektórych przypadkach reakcja (równ. 9.50) przebiega jako reakcja jednoczesna [30]. Podstawienie grupy hydroksylowej atomem chlorowca przy użyciu związków fosforu charakteryzuje inwersja konfiguracji i wysoka stereoselektywność. Na ogół nie występuje przegrupowanie szkieletu węglowego oraz izomeryzacja, co dotyczy również układów allilowych [31]. Dzięki tym cechom metody z użyciem związków fosforu znajdują coraz szersze zastosowanie w syntezie, szczególnie w syntezie złożonych cząsteczek organicznych. Bardziej obszerne omówienie podano w rozdz. 14.

Jednym z najstarszych sposobów wymiany grupy hydroksylowej alkoholu na chlorowiec

jest użycie trójhalogenków fosforu. Jest to metoda, w której istnieje największa (w porównaniu z innymi, używanymi w tym celu związkami fosforu) możliwość niepożądanych przegrupowań i izomeryzacji, szczególnie przy wykorzystaniu wszystkich trzech atomów chlorowca trójhalogenku fosforu. Bardzo użyteczną w preparatyce organicznej modyfikacją tej metody jest wytwarzanie trójhalogenku z pierwiastków w środowisku reakcji **9.6.12.** W sposób analogiczny można otrzymać bromki przy użyciu bromu i czerwonego fosforu. Stosuje się wtedy powolne wkraplanie bromu w ilości 0,5 mola cząsteczek na 1 mol cząsteczek alkoholu.

9.6.12. Otrzymywanie jodków alkilowych przy użyciu jodu i czerwonego fosforu [32]

$$2P + 5I_2 + 10R{-}OH \rightarrow 10R{-}I + 2H_3PO_4 + 2H_2O \qquad (9.51)$$

Do wrzącej mieszaniny 1,2 mola cząsteczek bezwodnego alkoholu i 0,4 mola atomów czerwonego fosforu dodaje się powoli 0,4–0,5 mola cząsteczek jodu. Proces powolnego wprowadzania jodu najlepiej przeprowadzić przy użyciu „nasadki do jodowania" lub innego urządzenia umożliwiającego ekstrakcję na gorąco. W zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną „nasadce do jodowania" umieszcza się jod, który powoli zostaje rozpuszczany skraplającym się alkoholem i wprowadzany do połączonej z nasadką kolby reakcyjnej. Ponieważ reakcja ma przebieg egzotermiczny, tak reguluje się ogrzewanie i wprowadzanie roztworu jodu, aby mieszanina nie wrzała zbyt gwałtownie. Szybkość rozpuszczania jodu wzrasta wraz z postępem reakcji, gdyż lepiej się on rozpuszcza w powstającym jodku niż w alkoholu. Przy stosowaniu urządzenia innego niż „nasadka do jodowania", np. wkraplacza z wyrównywaniem ciśnień, należy zwrócić uwagę na dostatecznie duży przekrój otworu w kranie. Przy zbyt małej średnicy kranu może nastąpić zatkanie przez krystalizujący jod. Aby krystaliczny jod nie dostawał się do kranu, dobrze jest włożyć wkładkę perforowaną lub chociażby nieco „szklanej waty" — zabezpiecza to dodatkowo kran przed intensywną krystalizacją jodu. Reakcja kończy się praktycznie z chwilą wprowadzenia całej ilości jodu. Wydzielanie produktu z mieszaniny poreakcyjnej można prowadzić dwiema metodami.

Metoda A. Łatwo lotne jodki o temperaturze wrzenia poniżej 80°C oddestylowuje się bezpośrednio z mieszaniny poreakcyjnej. Można w tym celu wykorzystać opróżnioną z jodu „nasadkę do jodowania". Po oddestylowaniu większości jodku, do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się nieco wody i resztki jodku destyluje z parą wodną.

Metoda B. Wszystkie trudniej lotne jodki destyluje się z parą wodną.

Z destylatu oddziela się warstwę jodku, przemywa wodą (ewentualnie z niewielkim dodatkiem siarczynu lub tiosiarczanu sodowego do usunięcia zabarwienia jodu) i po wysuszeniu bezwodnym chlorkiem wapniowym produkt destyluje się powtórnie (tab. 9.23).

W syntezie organicznej nie zawsze konieczne, a nawet czasem niecelowe, jest wydzielanie halogenopochodnej. Przykładem może być otrzymywanie 6-(2-furylo)-2,3-dimetylopirydyny, związku użytego w wieloetapowej syntezie [33]. Zamianę grupy hydroksymetylowej substratu na grupę metylową produktu można przeprowadzić przez podstawienie grupy hydroksylowej atomem bromu i redukcyjne usunięcie tego ostatniego (równ. 9.52). Użycie kwasu bromowodorowego w reakcji podstawienia grupy hydroksylowej ma tę

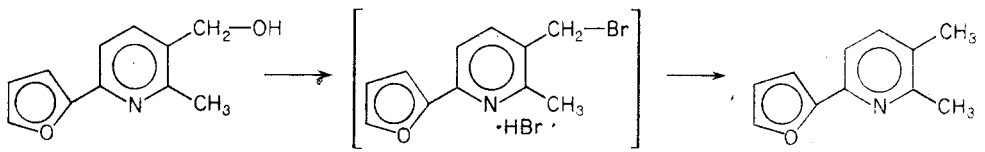
Tabela 9.23

Otrzymywanie jodków alkilowych przy użyciu jodu i czerwonego fosforu

Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
$CH_3—OH$ *1*	A	$CH_3—I$ *2*	42–43	85
$CH_3CH_2—OH$ *3*	A	$CH_3CH_2—I$ *4*	72–73	90
$CH_3CH_2CH_2—OH$ *5*	B	$CH_3CH_2CH_2—I$ *6*	102–103	85
$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$ *7*	B	$CH_3CH_2CH_2CH_2—I$ *8*	130–131	80

zaletę, że nie przeszkadza on w dalszym etapie przemiany, czyli w redukcyjnym usunięciu bromu w środowisku kwaśnym. Ponieważ poddawany przemianom układ zawiera nieobojętny na silnie kwaśne środowisko pierścień furanowy, reakcję należy przeprowadzić możliwie szybko. Aby wymiana zaszła w sposób możliwie pełny, celowe okazało się użycie bardziej stężonego kwasu bromowodorowego niż 48%. Wydzielanie bromopochodnej jest nie tylko niekonieczne, ale wręcz niewskazane ze względu na nietrwałość wolnych bromoamin, szczególnie zawierających reaktywny chlorowiec w pozycji typu benzylowego. Ulegają one dość łatwo reakcjom międzycząsteczkowego czwartorzędowania, mogącym prowadzić aż do wielkocząsteczkowych polimerów. Zaniechanie wydzielania, w postaci czystej, bromopochodnej nie utrudnia również oczyszczenia związku końcowego; jest on bardziej lotny od możliwych produktów ubocznych, jak też od wyjściowego alkoholu.

9.6.13. Otrzymywanie 6-(2-furylo)-2,3-dimetylopirydyny



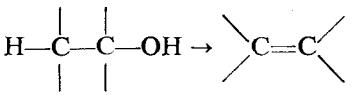
(9.52)

Do 0,1 mola cząsteczek 6-(2-furylo)-3-hydroksymetylo-2-metylopirydyny dodaje się 1,5 mola cząsteczek bromowodoru (w postaci 60%-owego kwasu bromowodorowego). Po rozpuszczeniu mieszaninę ogrzewa się do łagodnego wrzenia przez 5 min. Otrzymany ciemnoczerwony roztwór bromowodorku, przy ciągłym mieszaniu, wkrapla się powoli do wrzącej zawiesiny 0,5 mola atomów pyłu cynkowego w 500 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Szybkość wkraplania reguluje się tak, by wrzenie nie było zbyt intensywne. Po wkropleniu całości mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia przez 15 min i pozostawia na 0,5 h bez ogrzewania. Po zdekantowaniu roztworu znad osadu nieprzereagowanego cynku, osad przemywa się 50–100 cm^3 kwasu octowego, a połączone roztwory zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem do około 100 cm^3. Pozostałość dodaje się powoli i ostrożnie

do 500 cm^3 stężonego roztworu wodnego amoniaku. Alkaliczną mieszaninę ekstrahuje się wyczerpująco benzenem (5×100 cm^3). Ekstrakt benzenowy po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. 6-(2-Furylo)-2,3-dimetylopirydynę (t. wrz. 126–128°C/8 hPa, t.t. 60–61°C) otrzymuje się z wydajnością 60%.

9.7. ALKOHOLE. REAKCJE ELIMINACJI

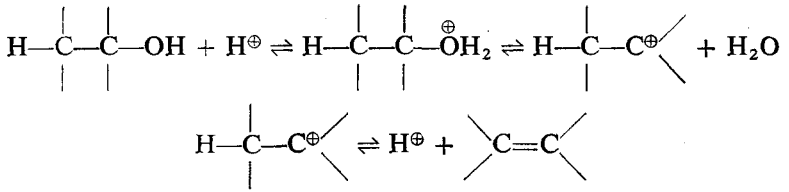
Rozpad wiązania C—O w cząsteczce alkoholu, któremu towarzyszy rozpad wiązania węgiel–wodór usytuowanego w położeniu β, jest procesem szeroko wykorzystywanym w preperatyce i syntezie organicznej do otrzymywania związków nienasyconych:



(9.53)

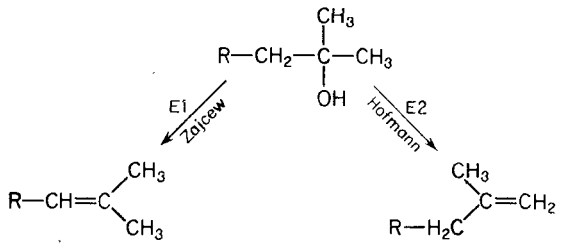
Utrata cząsteczki wody może nastąpić w wyniku procesu przebiegającego według różnych mechanizmów reakcji, które podobnie jak reakcje podstawienia nukleofilowego S_N1 i S_N2 są przypadkami granicznymi.

Dehydratacja alkoholi pod wpływem silnych zasad ma zwykle charakter reakcji dwucząsteczkowej (E2), a jej stereochemiczny przebieg określają *reguły Hofmanna*. Eliminacja wody z alkoholu pod wpływem kwasu ma na ogół charakter eliminacji jednocząsteczkowej (E1) i polega na katalitycznej dehydratacji alkoholu poprzez rozerwanie wiązań najpierw w powstającym jonie oksoniowym, a następnie w jonie karboniowym,



(9.54)

co wiąże się ściśle z trwałością powstającego karbokationu. Reaktywność alkoholi w tym procesie maleje wraz z rzędowością alkoholu: trzeciorzędowe > drugorzędowe > pierwszorzędowe. Reakcja (równ. 9.54) jest odwracalna i w kierunku przeciwnym odwodnieniu, odpowiada katalizowanej kwasami hydratacji alkenów. W związku z tym na kierunek reakcji wpływa trwałość termodynamiczna powstającego alkenu, a podwyższenie temperatury zwiększa na ogół wydajność reakcji odwodnienia. Zgodnie z empiryczną *regułą Zajcewa*, w wyniku reakcji powstaje głównie związek nienasycony, posiadający możliwie największą liczbę grup alkilowych wokół podwójnego wiązania [34]:



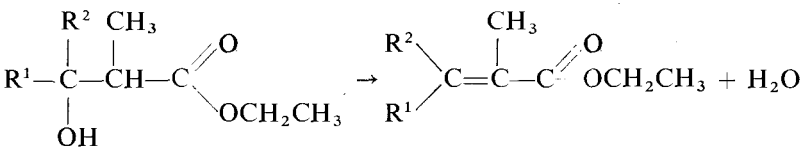
(9.55)

Ogólną wadą dehydratacji kwasowej jest towarzysząca izomeryzacja i przegrupowania, co sprawia, że rzadko na tej drodze otrzymuje się produkty jednorodne. Powstające podczas reakcji typu E1 karbokationy mogą ulegać procesowi przyłączenia odczynnika nukleofilowego. Dla zapobieżenia tej konkurencyjnej reakcji w praktyce stosuje się kwasy o anionach słabo nukleofilowych, najczęściej kwas siarkowy, fosforowy, *p*-toluenosulfonowy a także bezwodny wodorosiarczan potasowy oraz niektóre kwasy Lewisa, np. bezwodny chlorek cynkowy. Bardzo szerokie zastosowanie znajduje kwas szczawiowy, stosowany w postaci bezwodnej w temp. 200–220°C dla sterycznie zatłoczonych alkoholi, gdy inne środki są nieskuteczne [35].

Do związków łatwo ulegających odwodnieniu (np. związki β-hydroksykarbonylowe) stosuje się rozcieńczony roztwór wodny kwasu szczawiowego **9.7.1.**

Dogodnym sposobem dehydratacji wyżej wrzących alkoholi jest ogrzewanie z bezwodnym wodorosiarczanem potasowym, ułatwiające szybkie usuwanie alkenu ze środowiska reakcji, co zmniejsza możliwość przebiegu reakcji wtórnych — izomeryzacji i polimeryzacji **9.7.2.**

9.7.1. Otrzymywanie pochodnych akrylanu etylu przez odwodnienie β-hydroksyestrów przy użyciu wodnego roztworu kwasu szczawiowego [36]

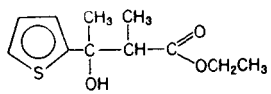
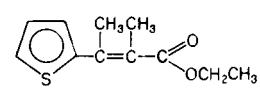
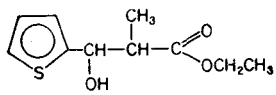
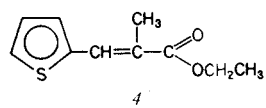
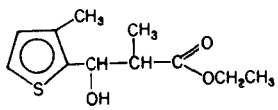
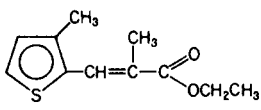


(9.56)

Do 100 cm^3 6%-owego wodnego roztworu kwasu szczawiowego dodaje się 0,05 mola cząsteczek β-hydroksyestru i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 4–5 h. Po

Tabela 9.24

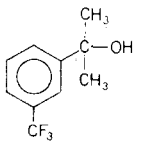
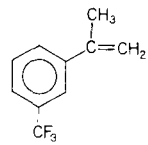
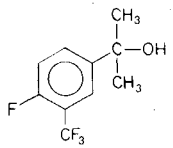
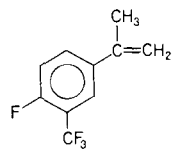
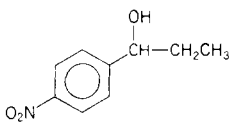
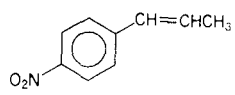
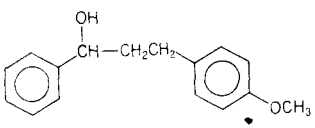
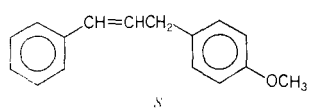
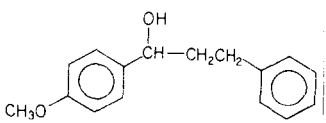
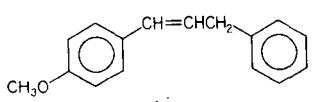
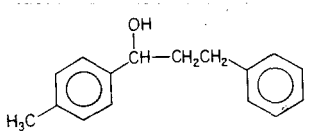
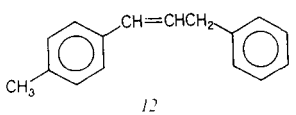
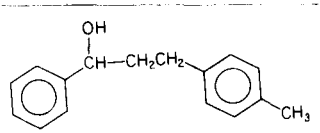
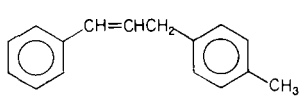
Odwodnienie hydroksyestrów

Substrat	Produkt	
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]
 *1*	 *2*	104–105/2,5
 *3*	 *4*	111–113/2,5
 *5*	 *6*	108–110/1,3

oddzieleniu warstwy organicznej i przemyciu wodą, produkt suszy się bezwodnym siarczanem sodowym lub magnezowym i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność procesu jest praktycznie ilościowa (tab. 9.24).

Tabela 9.25

Dehydratacja alkoholi

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	83–84/53	—	85
 *3*	 *4*	89–91/53	—	80
 *5*	 *6*	—	94–95	50
	 *8*	199–201/13	31–32	70
 *9*	 *10*	201–203/15	29–31	70
 *11*	 *12*	175–177/12	—	65
 *13*	 *14*	181–183/16	—	65

9.7.2. Dehydratacja alkoholi przy użyciu wodorosiarczanu potasowego [37-39]

Bezwodny wodorosiarczan potasowy uzyskuje się przez stopienie produktu handlowego i odparowanie wody. Proces odwodnienia alkoholu wskazane jest prowadzić w atmosferze azotu.

W aparaturze do destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem umieszcza się 0,2 mola cząsteczek alkoholu i ogrzewa do temperatury około 200°C. (Do alkoholu można dodać nieco hydrochinonu, aby osłabić tendencję do polimeryzacji.) Następnie dodaje się 5–10% (wag.) świeżo przetopionego wodorosiarczanu potasowego i szybko zmniejsza ciśnienie, aby oddestylować powstający alken. Ciśnienie w aparaturze reguluje się w ten sposób, aby nie destylował wyjściowy alkohol, natomiast jak najszybciej usuwany był powstający związek nienasycony. Po przedestylowaniu w ten sposób całości, utworzony alken suszy się i redestyluje znad niewielkiej ilości wodorosiarczanu potasowego lub krystalizuje, najlepiej z ligroiny lub eteru naftowego (tab. 9.25).

9.8. ALKOHOLE. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA TLEN-WODÓR W UKŁADZIE C—O—H

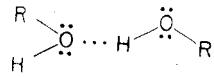
Różnica elektroujemności atomów tlenu i wodoru w wiązaniu —O—H powoduje znaczną polaryzację wiązania z przesunięciem pary elektronów w kierunku atomu tlenu i ułatwia jego heterolityczny rozpad z odszczepieniem protonu. Ten efekt elektronowy nadaje więc alkoholom charakter słabych kwasów.

Kwasowość alkoholi zmienia się w szerokim zakresie w zależności od zmiany gęstości elektronowej w wiązaniu węgiel-tlen, tj. w zależności od charakteru atomu węgla związanego z grupą —OH. Najsłabiej zaznaczony charakter kwasowy wykazują alkohole trzeciorzędowe, w których atom węgla związany z grupą hydroksylową ma charakter silnie elektronodonorowy. Kwasowość wzrasta poprzez alkohole drugorzędowe do alkoholi pierwszorzędowych. Najsilniejszym kwasem jest alkohol metylowy, ze względu na słaby elektronodonorowy charakter grupy metylowej. Kwasowość metanolu jest niższa od kwasowości wody.

Kwasowość porównywalną z wodą wykazują fenole, a ich pochodne zawierające grupy elektronoakceptorowe w pierścieniu aromatycznym należą do kwasów o średniej mocy. (Z tego względu 2,4,6-trinitrofenol otrzymał zwyczajową nazwę kwasu pikrynowego.)

Jeśli atom węgla podstawiony grupą hydroksylową związany jest jednocześnie podwójnym wiązaniem z drugim atomem tlenu, jak ma to miejsce w grupie karboksylowej —C(=O)—OH, to obecność elektroujemnego karbonylowego atomu tlenu zwiększa charakter kwasowy atomu wodoru do tego stopnia, że związki te zwane są *kwasami karboksylowymi.*

Atom tlenu grupy hydroksylowej posiadający dwie wolne pary elektronowe może przyłączyć proton, może także tworzyć z atomem wodoru tej samej lub innej cząsteczki — wiązanie wodorowe. Jeśli obie cząsteczki są identyczne, następuje samoasocjacja:



(9.57)

Związki zasocjowane charakteryzują się wyższą temperaturą wrzenia i krzepnięcia, niż ich izomery strukturalne nie ulegające asocjacji. Na przykład temperatura wrzenia alkoholu etylowego $CH_3—CH_2OH$ wynosi 78°C a temperatura topnienia −115°C, podczas gdy nie ulegający asocjacji eter dimetylowy $CH_3—O—CH_3$ wrze w temp. −23°C, a topi się w temp. −138°C.

Procesy asocjacji, dezasocjacji i solwatacji mają wpływ na charakterystykę spektralną wiązania O—H. W widmach w podczerwieni częstość grupowa odpowiadająca rozciągającym drganiom wiązania O—H występuje w bardzo szerokim zakresie, od 3600 cm^{-1} do 2800 cm^{-1}. Jest to związane z obniżeniem mocy wiązania O—H na skutek jednoczesnego udziału atomów tlenu i wodoru w tworzeniu wiązania wodorowego. Dla monomerycznych alkoholi lub alkoholi w roztworach silnie rozcieńczonych, gdzie monomery są w przewadze, rozciągającym drganiom wiązania O—H odpowiada dość ostre pasmo ~ 3600 cm^{-1}. Pasmo to ulega poszerzeniu i przesunięciu w kierunku niższych częstości wraz ze wzrostem stopnia zasocjowania i mocy utworzonego wiązania wodorowego (por. rozdz. 2 — wiązanie wodorowe). Również ze względu na asocjację, dezasocjację i konkurencyjną solwatację rozpuszczalnikiem stosowanym w pomiarach spektroskopowych, pasmo rezonansowe protonu z grupy hydroksylowej nie wykazuje stałego położenia w widmie PMR. Identyfikację ułatwia wymiana protonu hydroksylowego na deuter, OH → → OD (patrz rozdz. 2).

Kwasowy charakter atomu wodoru w wiązaniu O—H ułatwia jego wymianę na metal, co prowadzi do utworzenia soli. Alkoholany, jako sole słabych kwasów, ulegają natychmiastowej hydrolizie, co powoduje, że mogą być otrzymywane i wyodrębniane wyłącznie w środowisku absolutnie bezwodnym. Preparatywne znaczenie alkoholanów najczęściej polega na ich zastosowaniu w przejściowym etapie syntezy i poddaniu następnie hydrolizie bez wyodrębniania. Alkoholany tworzą się powszechnie w reakcjach związków metaloorganicznych ze związkami zawierającymi grupę karbonylową, a także podczas redukcji grupy karbonylowej glinowodorkiem litowym. W alkoholanach metali alkalicznych wiązanie tlen–metal ma charakter jonowy, co nadaje tym solom postać krystaliczną. Wprowadzenie mniej elektrododatniego metalu, jak np. glinu, sprawia, że wiązanie przybiera charakter kowalencyjny (tri(2-propanolan) glinowy jest cieczą, dającą się destylować bez rozkładu pod zmniejszonym ciśnieniem).

W preparatyce i syntezie organicznej stosuje się głównie sole metali alkalicznych i niższych alkoholi, rzadziej dimetanolan lub dietanolan magnezowy, a tri(2-propanolan) glinowy znajduje prawie wyłączne zastosowanie w przemianie grupy ketonowej w alkoholową lub odwrotnie.

Alkoholany otrzymuje się w reakcji alkoholu z metalem. W przypadku metali alkalicznych przebieg reakcji jest bardzo gwałtowny, tak że metal należy wprowadzać małymi porcjami, powoli i ostrożnie, aby uniknąć silnego przegrzewania roztworu. Ze względu na bardzo szybką reakcję metali alkalicznych z tlenem, wprowadzany metal należy chronić przed działaniem powietrza. Szczególną ostrożność należy zachować przy pracy z potasem, który utleniając się ulega samozapaleniu. W przypadku wolno przebiegających reakcji z wyżej wrzącymi alkoholami można stosować wodorki metali zamiast metali alkalicznych. Reakcje alkoholu z magnezem lub glinem przebiegają wolniej i otrzymanie odpowiednich alkoholanów wymaga ogrzewania. Stosowane w tym celu wiórki magnezowe lub pył glinowy wymagają wstępnego oczyszczenia z warstwy tlenku lub dodania środka aktywu-

jącego. Jako aktywatory stosuje się jod, tetrachlorek węgla, chlorek rtęciowy, rzadziej chlorowodór. Należy unikać dodawania nadmiernych ilości substancji aktywujących, ze względu na możliwość powstawania niepożądanych produktów ubocznych typu soli mieszanych, jak np. CH_3OMgI, $[(CH_3)_2CHO]_2AlCl$.

Stosunkowo łatwy rozpad wiązania O—H został wykorzystany do otrzymywania eterów metylowych w reakcji z diazometanem:

$$\begin{array}{c} | \\ -C-O-H \\ | \end{array} + CH_2N_2 \rightarrow \begin{array}{c} | \\ -C-OCH_3 \\ | \end{array} + N_2 \qquad (9.58)$$

Alkohole alifatyczne, w tym także alkohol metylowy, ulegają tej reakcji powoli, tak że mogą być stosowane jako rozpuszczalniki. Dodanie kwasu Lewisa, np. trójfluorku boru, zwiększa reaktywność wiązania C—O i powoduje, że na tej drodze można otrzymać również etery metylowe z alkoholi alifatycznych [40]. Reakcja układu C—O—H z diazometanem częściej wykorzystywana do otrzymywania estrów metylowych kwasów karboksylowych została opisana w podrozdz. 9.10.

9.8.1. Otrzymywanie alkoholanów

$$R-O-H + Me \rightarrow R-O^{\ominus}Me^{\oplus} + H_2 \qquad (9.59)$$

Alkoholany otrzymuje się w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, używając bezwodnych alkoholi.

Tabela 9.26

Otrzymywanie alkoholanów

Alkoholan	Metoda	Uwagi
CH_3OLi *1*	**A**	reakcja samorzutna
CH_3CH_2OLi *2*	**A**	reakcja samorzutna
CH_3ONa *3*	**A, B**	reakcja samorzutna
CH_3CH_2ONa *4*	**A, B**	w metodzie B wskazane ogrzewanie
$CH_3CH_2CH_2ONa$ *5*	**A, B**	wskazane ogrzewanie
$(CH_3)_3CONa$ *6*	**A**	konieczne ogrzewanie
CH_3CH_2OK *7*	**B**	pożądana atmosfera azotu
$(CH_3)_3COK$ *8*	**A, B**	atmosfera azotu, reakcja samorzutna
$(CH_3O)_2Mg$ *9*	**A**	początkowo ogrzewanie, następnie często reakcja samorzutna
$(CH_3CH_2O)_2Mg$ *10*	**A**	ogrzewanie, wskazana aktywacja jodem

Metoda A. W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 1 mol cząsteczek alkoholu i stopniowo wprowadza 0,1 mola atomów odpowiedniego metalu. Jeśli reakcja nie przebiega samorzutnie i gwałtownie, roztwór ogrzewa się do wrzenia. Roztwór alkoholanu można stosować do dalszych syntez.

Jeśli zachodzi potrzeba użycia alkoholanu w stanie stałym, nadmiar alkoholu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem aż do uzyskania sypkiej pozostałości. Wydajność 100%.

Metoda B. W kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i mieszadło, umieszcza się 0,1 mola atomów dokładnie rozdrobnionego metalu i dodaje około 200 cm^3 eteru absolutnego. Energicznie mieszając, wkrapla się powoli 0,1 mola cząsteczek odpowiedniego alkoholu. W przypadku niedostatecznej szybkości reakcji mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, ogrzewanie kontynuuje przez kilkanaście godzin, aż do całkowitego przereagowania metalu. Wydajność 100% (tab. 9.26).

9.8.2. Otrzymywanie tri(2-propanolanu) glinowego

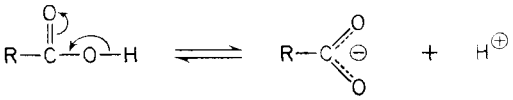
W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci ogrzewa się do wrzenia mieszaninę 1 mola atomów sproszkowanego glinu z 6 molami cząsteczek bezwodnego alkoholu izopropylowego i 0,5 g chlorku rtęciowego. Jeżeli reakcja nie rozpoczyna się natychmiast, można zaktywować układ przez dodanie 2 cm^3 tetrachlorku węgla. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia aż do całkowitego przereagowania glinu (~ 10 h). Otrzymany roztwór tri(2-propanolanu) glinowego może być stosowany bezpośrednio.

Jeżeli wymagane jest użycie krystalicznego produktu, nadmiar alkoholu usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie odbiera frakcję wrzącą w temp. 140–150°C/16 hPa, zawierającą tri(2-propanolan) glinowy, który krystalizuje powoli (t.t. 118–119°C). Wydajność 90%.

9.9. KWASY KARBOKSYLOWE. REAKCJE PODSTAWIENIA GRUPY OH ATOMEM CHLOROWCA

kwasy karboksylowe chlorki kwasów karboksylowych

Na reaktywność pojedynczego wiązania węgiel–tlen w kwasach karboksylowych wywiera wpływ obecność podwójnego wiązania z tlenem na tym samym atomie węgla. Ułatwiona dysocjacja protonu prowadzi do wytworzenia trwałego anionu karboksylanowego, odpornego na atak nukleofilowy:



(9.60)

W odróżnieniu od alkoholi podstawienie nukleofilowe grupy —OH w kwasach karboksylowych atomem chlorowca przy użyciu kwasów chlorowcowodorowych nie jest obserwowane:

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + HX \rightleftharpoons R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-X + H_2O \qquad (9.61)$$

Kwasy karboksylowe reagują natomiast, podobnie jak alkohole, z chlorkiem tionylu i związkami fosforu, ponieważ w tych przypadkach pierwszy etap reakcji polega na elektrofilowym rozerwaniu wiązania O—H (por. podrozdz. 9.8, równ. 9.45, 9.46 i 9.50). Do otrzymywania chlorków kwasowych z kwasów karboksylowych powszechnie stosuje się chlorek tionylu **9.9.1.** Metoda ta umożliwia łatwe oddzielenie powstającego chlorku acylu od pozostałych, gazowych produktów reakcji, a także zapewnia na ogół dobrą lub bardzo dobrą wydajność procesu. Najczęściej reakcję przeprowadza się w temperaturze wrzenia chlorku tionylu. Niekiedy korzystne jest użycie obojętnego rozpuszczalnika lub zasady organicznej, np. pirydyny. Poleca się również stosowanie dimetyloformamidu [41]. W przypadku długotrwałego ogrzewania kwasu karboksylowego z chlorkiem tionylu, a szczególnie wobec pirydyny, może mieć miejsce chlorowanie atomu węgla sąsiadującego z grupą karboksylową [42]. W trakcie reakcji kwasu karboksylowego z chlorkiem tionylu może także zachodzić reakcja wtórna, w której wytworzony chlorek kwasowy reaguje z kwasem dając bezwodnik:

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH \rightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R + HCl \qquad (9.62)$$

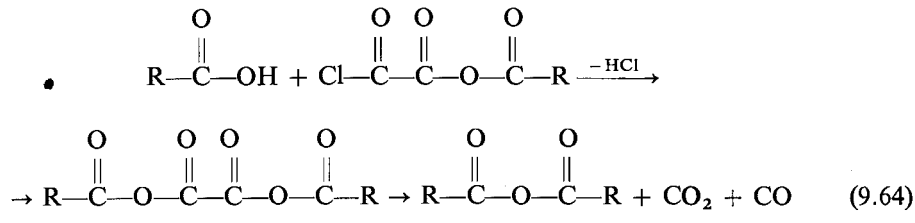
Dla uniknięcia tego niepożądanego procesu stosuje się przeważnie nadmiar chlorku tionylu. Podobnie jak w przypadku alkoholi, do reakcji używany jest chlorek tionylu świeżo destylowany. Do najczęściej stosowanych w reakcji otrzymywania chlorków kwasowych związków fosforu należą trójhalogenki fosforu **9.9.2.** Reakcja trójhalogenków fosforu z kwasami karboksylowymi nie przebiega dokładnie wg równania 9.66, ponieważ w praktyce powstaje zawsze jednocześnie bezwodnik mieszany i wydziela się chlorowodór. Halogenki fosforu mogą być stosowane także w rozpuszczalnikach obojętnych i w obecności pirydyny [43]. Korzystny efekt osiąga się przez dodanie bezwodnego chlorku cynkowego [44]. W syntezie organicznej mogą znaleźć zastosowanie również inne organiczne związki trójwartościowego fosforu. Kwasy karboksylowe można przeprowadzić szybko i praktycznie ilościowo w odpowiednie chlorki acylowe stosując chloroformowy roztwór trifenylofosfiny [45].

Bardo dogodny i szeroko polecany do reakcji otrzymywania chlorków kwasów karboksylowych jest chlorek oksalilu **9.9.3.** W reakcji przejściowo tworzy się chlorobezwodnik, który prawdopodobnie wg mechanizmu S_Ni przekształca się w chlorek acylu z wydzieleniem tlenku i dwutlenku węgla:

$$R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH + Cl-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl \xrightarrow{-HCl} R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl \rightarrow$$

$$\rightarrow R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Cl + CO_2 + CO \qquad (9.63)$$

Istnieje możliwość tworzenia się w tej reakcji bezwodnika kwasowego:



Reakcja (równ. 9.64) staje się dominująca w przypadku użycia kwasów aromatycznych zawierających silnie elektronoakceptorowe podstawniki w pierścieniu aromatycznym. Głównym produktem jest wówczas bezwodnik mieszany [46]. Zastosowanie nadmiaru chlorku oksalilu zapobiega niepożądanej reakcji tworzenia bezwodnika. Zaletą chlorku oksalilu, podobnie jak chlorku tionylu, jest łatwe wydzielenie powstającego chlorku kwasowego ze względu na lotność pozostałych produktów reakcji, jednakże silna toksyczność tworzącego się tlenku węgla zmusza do szczególnej ostrożności w czasie prowadzenia procesu. Chlorek oksalilu ma tę przewagę nad chlorkiem tionylu, że zastosowanie go osłabia zdolność do przegrupowywania szkieletów węglowych reagujących związków [47].

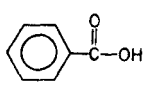
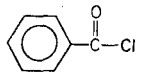
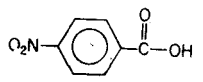
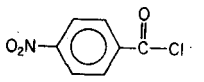
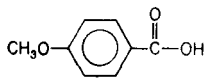
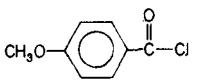
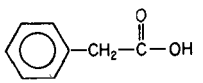
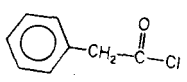
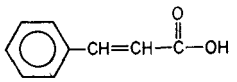
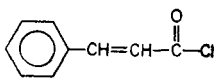
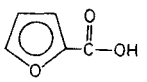
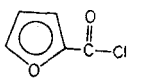
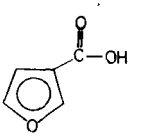
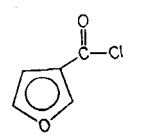
Reakcję chlorku oksalilu z kwasami karboksylowymi można przeprowadzać również w obojętnym rozpuszczalniku, można także stosować sole kwasów karboksylowych. Zastosowanie soli pozwala na uzyskanie dobrych wydajności nawet w przypadku reakcji z kwasami aromatycznymi o silnie elektronoakceptorowych podstawnikach w pierścieniu. W tym przypadku prawdopodobnie ulega zmianie mechanizm reakcji. Zamiast reakcji S_Ni zachodzi proces dwucząsteczkowego podstawienia nukleofilowego S_N2. W reakcji chlorku oksalilu z solami kwasów nie wydziela się chlorowodór, w związku z czym wykorzystuje się ten odczynnik do otrzymywania chlorków kwasowych związków posiadających w cząsteczce funkcję zasadową, np. ugrupowanie trzeciorzędowej aminy. Najlepsze wyniki osiąga się przez zastosowanie w reakcji z chlorkiem oksalilu soli potasowych kwasów karboksylowych [48].

9.9.1. Otrzymywanie chlorków kwasowych w reakcji kwasów karboksylowych z chlorkiem tionylu

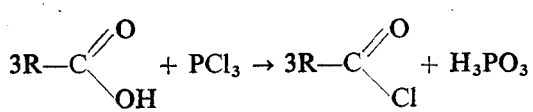
W aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci umieszcza się 1 mol cząsteczek kwasu karboksylowego w 500 cm^3 bezwodnego benzenu i dodaje 1,2–1,5 mola cząsteczek chlorku tionylu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia, aż do zakończenia wydzielania się gazów (konieczny wyciąg!), co trwa 2–4 h. Następnie oddestylowuje się wraz z benzenem nieprzereagowany chlorek tionylu, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 9.27).

Tabela 9.27

Otrzymywanie chlorków kwasowych w reakcji kwasów karboksylowych z chlorkiem tionylu

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	72–73/13	—	80
 *3*	 *4*	153–154/20	72–73	75
 *5*	 *6*	140–142/20	21–22	80
 *7*	 *8*	96–98/20	—	85
 *9*	 *10*	136–138/20	35–36	85
 *11*	 *12*	79–81/60	—	80
 *13*	 *14*	72–73/60	29–30	75

9.9.2. Otrzymywanie chlorków kwasowych przez działanie trójchlorku fosforu na α,β-nienasycone kwasy karboksylowe [49]



$$3R{-}C(=O){-}OH + PCl_3 \rightarrow 3R{-}C(=O){-}Cl + H_3PO_3 \qquad (9.66)$$

W aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci umieszcza się 1 mol cząsteczek α, β-nienasyconego kwasu karboksylowego i, mieszając, wkrapla się 0,33 mola cząsteczek trójchlorku fosforu. Następnie mieszaninę ogrzewa się ostrożnie do rozpoczęcia egzotermicznej reakcji. Jeżeli przebiega ona zbyt gwałtownie, należy stosować chłodzenie. Po zakończeniu samorzutnej reakcji, mieszaninę utrzymuje się w temp. 60–70°C przez 15 min i do-

Tabela 9.28

Otrzymywanie chlorków kwasowych

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
$H_2C{=}CH{-}C(=O)OH$ (1)	$H_2C{=}CH{-}C(=O)Cl$ (2)	74–76; 30–32/187	65
$H_2C{=}C(CH_3){-}C(=O)OH$ (3)	$H_2C{=}C(CH_3){-}C(=O)Cl$ (4)	95–96; 50–52/180	75

datkowo przez 2 h w temperaturze pokojowej. W tym czasie następuje wyraźne rozwarstwienie roztworu. Górną warstwę halogenku acylowego oddziela się i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem znad 1 g bezwodnego chlorku miedziawego. Otrzymany w ten sposób chlorek kwasowy poddaje się powtórnej destylacji (tab. 9.28).

9.9.3. Otrzymywanie chlorków kwasowych w reakcji chlorku oksalilu z kwasami karboksylowymi lub z solami sodowymi tych kwasów [46]

Reakcje przeprowadza się w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, umieszczonej pod sprawnie działającym wyciągiem!

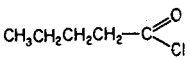
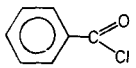
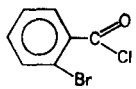
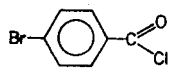
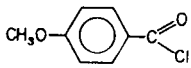
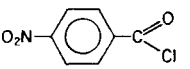
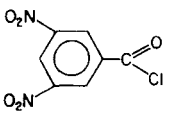
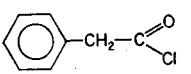
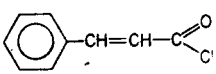
Metoda A.

$$R{-}C(=O)OH + (COCl)_2 \rightarrow R{-}C(=O)Cl + HCl + CO_2 + CO \qquad (9.67)$$

Do 0,2 mola cząsteczek kwasu karboksylowego dodaje się 0,4–0,5 mola cząsteczek chlorku oksalilu. Reakcja połączona z wydzielaniem gazów zwykle rozpoczyna się natychmiast, jeśli to nie następuje, mieszaninę lekko ogrzewa się. Po rozpoczęciu reakcja biegnie samorzutnie przez 15–20 min. Po zakończeniu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się dodatkowo w temperaturze wrzenia przez około 2 h. Następnie oddestylowuje się nadmiar chlorku oksalilu, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje.

Tabela 9.29

Otrzymywanie chlorków kwasowych w reakcji chlorku oksalilu z kwasami karboksylowymi lub solami sodowymi tych kwasów

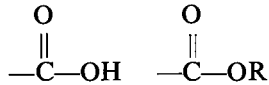
Chlorek kwasowy	Metoda	T. wrz. [°C/hPa]	T. t. [°C]	Wyd. [%]
 *1*	**A**	107–110	—	90
 *2*	**A, B**	72–73/13	—	90
 *3*	**A, B**	124–125/27	—	85
 *4*	**A, B**	117–120/20	41–42	90
 *5*	**B**	140–142/20	22–23	85
 *6*	**B**	153–154/20	72–73	80
 *7*	**B**	—	66–68	75
 *8*	**B**	96–98/20	—	85
 *9*	**B**	136–138/20	35–36	80

Metoda B.

$$R-C(=O)-O^{\ominus}Na^{\oplus} + (COCl)_2 \rightarrow R-C(=O)-Cl + CO_2 + CO + Na^{\oplus}Cl^{\ominus} \qquad (9.68)$$

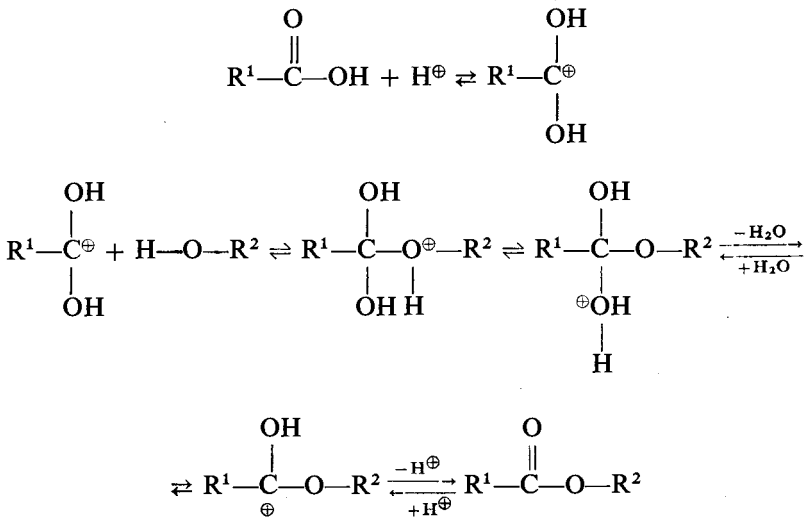
Do roztworu 0,25–0,3 mola cząsteczek chlorku oksalilu w 100 cm^3 benzenu, mieszając, dodaje się powoli porcjami 0,2 mola cząsteczek rozdrobnionej bezwodnej soli sodowej kwasu karboksylowego. Dodanie każdej porcji powoduje wydzielanie się gazów. Po dodaniu całości mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 2 h, co pewien czas mieszając. Następnie oddziela się utworzony osad chlorku sodowego, a z przesączu oddestylowuje benzen wraz z nieprzereagowanym chlorkiem oksalilu. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje, najczęściej z rozpuszczalników takich jak chloroform, tetrachlorek węgla lub benzen (tab. 9.29).

9.10. KWASY KARBOKSYLOWE. PODSTAWIENIE NUKLEOFILOWE GRUPY OH GRUPĄ ALKOKSYLOWĄ



kwas karboksylowy ester kwasu karboksylowego

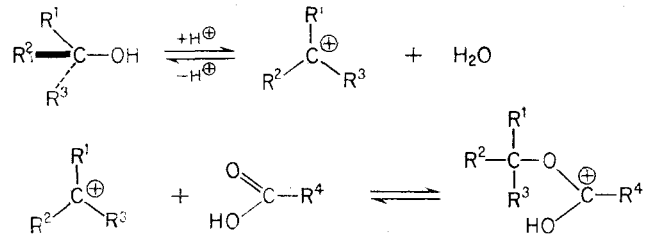
Reakcje kwasów karboksylowych z alkoholami pierwszo- i drugorzędowym można traktować jako podstawienie nukleofilowe grupy hydroksylowej kwasu karboksylowego grupą alkoksylową. W rzeczywistości mechanizm estryfikacji jest bardziej złożony, ponieważ rozerwanie pojedynczego wiązania węgiel–tlen następuje po sprotonowaniu atomu tlenu związanego wiązaniem podwójnym:



(9.69)

Z przebiegu reakcji estryfikacji (równ. 9.69) wynika, że w rzeczywistości jest to atak nukleofilowy cząsteczki alkoholu na silnie elektrofilowe centrum reakcji, utworzone na węglu grupy karboksylowej po sprotonowaniu karbonylowego atomu tlenu. W wytworzonym addukcie następuje przeniesienie protonu. Przeniesienie to nie odbywa się na drodze wymiany protonu pomiędzy dwoma atomami tlenu, lecz poprzez rozpuszczalnik lub aniony kwasu. Powstanie protonowej formy estru umożliwia wydzielenie wody, a utrata protonu prowadzi do estru jako końcowego produktu reakcji. Wszystkie omówione etapy estryfikacji są odwracalne. Przedstawiony mechanizm estryfikacji został udowodniony przez zastosowanie alkoholu ze znaczonym atomem tlenu, który znajdował się w cząsteczce utworzonego estru, natomiast wydzielająca się cząsteczka wody zawierała atom tlenu z grupy hydroksylowej kwasu. Konsekwencją stereochemiczną procesu, w którym w cząsteczce alkoholu wiązanie węgiel–tlen nie ulega rozerwaniu, jest zachowanie w grupie alkoksylowej konfiguracji wyjściowej alkoholu. Zastosowanie w reakcji estryfikacji optycznie czynnego alkoholu powoduje uzyskanie optycznie czynnego estru.

W reakcji estryfikacji alkoholu trzeciorzędowego utworzenie sprotonowanej formy estru następuje w wyniku działania łatwo powstającego karbokationu na cząsteczkę reagującego kwasu karboksylowego:



(9.70)

Jeżeli w reakcji estryfikacji bierze udział optycznie czynny alkohol trzeciorzędowy, produkt reakcji nie wykazuje czynności optycznej, ze względu na racemizację towarzyszącą procesom przebiegającym z wytwarzaniem karbokationów jako produktów pośrednich. Mechanizm przedstawiony równaniem 9.70 potwierdziła reakcja estryfikacji alkoholi trzeciorzędowych z udziałem atomów znaczonych. Powstająca w reakcji cząsteczka wody zawierała atom tlenu pochodzący z grupy hydroksylowej alkoholu. Charakterystyczną cechą reakcji dysocjatywnych przebiegających z wytwarzaniem karbokationów jest udział tychże karbokationów w innych reakcjach przebiegających równolegle (por. podrozdz. 9.6 i 9.7). Z tego względu estry trzeciorzędowych alkoholi otrzymuje się w praktyce na innej drodze niż bezpośrednia estryfikacja kwasów karboksylowych.

W celu zwiększenia wydajności odwracalnej reakcji estryfikacji alkoholi pierwszo- i drugorzędowych w praktyce jeden z substratów stosuje się w nadmiarze. O wyborze decydują względy ekonomiczne, wprowadza się w nadmiarze substrat tańszy i łatwiej dostępny. Można też przesunąć równowagę reakcji w pożądanym kierunku usuwając jeden z wytworzonych produktów. Najczęściej usuwanym produktem jest woda. Ciągłe usuwanie wody ze środowiska reakcji ułatwia dodanie rozpuszczalnika, jak np. benzenu, chloroformu lub tetrachlorku węgla, który z wodą tworzy azeotrop przechodzący po skropleniu w układ dwufazowy. W preparatyce organicznej aparaturę do estryfikacji wypo-

saża się w nasadkę azeotropową dobraną odpowiednio do rodzaju użytego rozpuszczalnika. Stosowanie nasadek azeotropowych umożliwia łatwą kontrolę szybkości procesu i końca reakcji. Odebranie stechiometrycznej ilości wody i zanik jej wydzielania świadczy o zakończeniu reakcji.

Jako katalizatory reakcji estryfikacji stosuje się kwasy nieorganiczne: chlorowodór lub stężony kwas siarkowy. W przypadku substancji nieodpornych na działanie silnych kwasów jako katalizator stosuje się wodorosiarczan potasowy lub kwaśne wymieniacze jonowe (patrz rozdz. 1). Niekiedy stosowany jest też kwas borowy [50]. Nie należy stosować zbyt dużej ilości kwasu, ponieważ konkurencyjna do protonowania kwasu reakcja protonowania alkoholu pozbawia atom tlenu grupy hydroksylowej w alkoholu jego właściwości nukleofilowych. Reakcję estryfikacji trzeciorzędowych alkoholi lub kwasów organicznych, nietrwałych w środowisku kwaśnym, można przeprowadzić używając bezwodników kwasowych w obecności zasad organicznych (trzeciorzędowych amin). Ogólnie stosowane preparatywne metody estryfikacji podano w **9.10.1.**

Niekiedy zachodzi potrzeba wprowadzenia modyfikacji, wynikająca z właściwości fizycznych lub chemicznych stosowanych substratów lub produktu reakcji. Synteza mleczanu etylu **9.10.2** stanowi przykład, w którym użyty do reakcji kwas mlekowy jest nieodporny na działanie silnych kwasów, a powstający ester jest dobrze rozpuszczalny w wodzie. Specyficzna reakcja otrzymywania estrów metylowych kwasów karboksylowych działaniem diazometanu przebiega z dobrą wydajnością i jest coraz częściej stosowana, szczególnie w przypadkach dużych cząsteczek związków organicznych zawierających grupę karboksylową, jak steroidy, triterpeny i inne związki naturalne **9.10.3.**

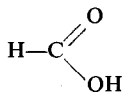
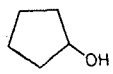
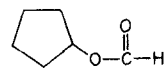
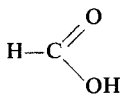
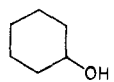
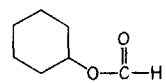
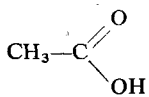
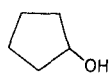
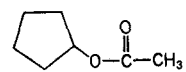
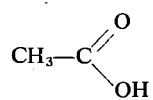
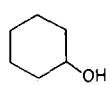
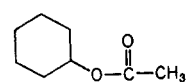
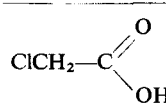
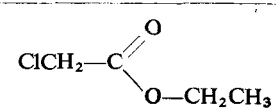
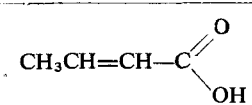
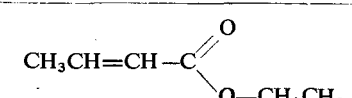
9.10.1. Otrzymywanie estrów kwasów karboksylowych

Metoda A (przy użyciu nadmiaru kwasu karboksylowego) [24]. Do 1 mola cząsteczek bezwodnego alkoholu zawierającego 2–3% chlorowodoru dodaje się 2–3 mole cząsteczek kwasu karboksylowego i ogrzewa do wrzenia przez 12–14 h. Następnie otrzymaną mieszaninę dodaje się do dwukrotnej objętościowo ilości zimnej wody. Oddziela się warstwę organiczną i przemywa kolejno: niewielką ilością wody, nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i znów wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym lub magnezowym czysty ester wydziela się przez destylację frakcjonowaną (tab. 9.30).

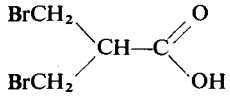
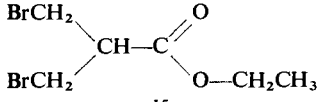
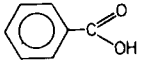
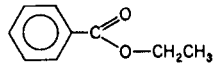
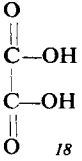
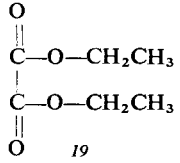
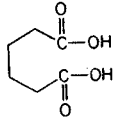
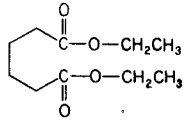
Metoda B (przy użyciu nadmiaru alkoholu, z zastosowaniem nasadki azeotropowej). Do mieszaniny 1 mola cząsteczek kwasu karboksylowego (0,5 mola cząsteczek kwasu dikarboksylowego), 2 moli cząsteczek alkoholu i 0,03–0,05 mola cząsteczek stężonego kwasu siarkowego (lub kwasu *p*-toluenosulfonowego) dodaje się 300–400 cm^3 benzenu albo 200 cm^3 chloroformu. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę azeotropową. Zaprzestanie wydzielania się wody świadczy o końcu reakcji estryfikacji. Roztwór poreakcyjny przemywa się kolejno: wodą, nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą. Po oddestylowaniu benzenu (chloroformu) surowy ester oczyszcza się przez destylację (tab. 9.30).

Tabela 9.30

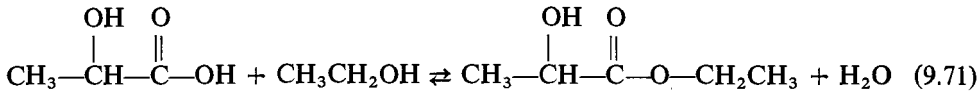
Otrzymywanie estrów kwasów karboksylowych

Substraty		Metoda	Produkt		
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	**A**	 *3*	138–139	45
 *1*	 *4*	**A**	 *5*	159–160	60
 *6*	 *7*	**A**	 *7*	152–153	40
 *6*	 *4*	**A**	 *8*	170–172	65
 *9*	*10*	**B**	 *11*	142–143	90
 *12*	*10*	**B**	 *13*	138–139	70

c.d Tabela 9.30

Substraty		Metoda	Produkt		
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *14*	$CH_3CH_2—OH$ *10*	B	 *15*	127–130/24	80
 *16*	$CH_3CH_2—OH$ *10*	B	 *17*	96–98/24	90
 *18*	$CH_3CH_2—OH$ *10*	B	 *19*	78–81/12	85
 *20*	$CH_3CH_2—OH$ *10*	B	 *21*	135–137/24	90

9.10.2. Otrzymywanie mleczanu etylu w reakcji estryfikacji kwasu mlekowego alkoholem etylowym



(9.71)

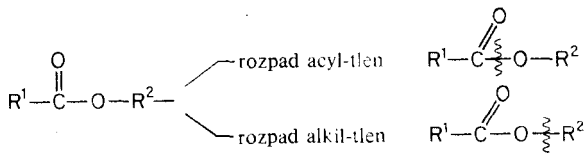
Do 1 mola cząsteczek kwasu mlekowego (można stosować 40%-owy roztwór wodny) dodaje się 2–3 mole cząsteczek alkoholu etylowego, 500 cm^3 benzenu i 0,04 mola wodorosiarczanu potasowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia, w aparaturze wyposażonej w nasadkę azeotropową, do czasu zaprzestania wydzielania się wody. Następnie oddziela się osad wodorosiarczanu potasowego, a roztwór poddaje destylacji frakcjonowanej. Mleczan etylu (t.wrz. 153–154°C) otrzymuje się z wydajnością około 60%.

9.10.3. Otrzymywanie estrów metylowych kwasów karboksylowych działaniem diazometanu

Uwaga! Diazometan jest związkiem silnie toksycznym, reakcję należy wykonywać pod sprawnie działającym wyciągiem.

Do roztworu 0,01 mola cząsteczek kwasu karboksylowego w 90%-owym alkoholu etylowym, mieszając, wkrapla się powoli eterowy roztwór diazometanu (patrz rozdz. 1 — otrzymywanie diazometanu) aż do uzyskania trwałego żółtego zabarwienia. Mieszaninę pozostawia się na kilka godzin w temperaturze pokojowej, a następnie oddestylowuje rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 50 cm^3 eteru dietylowego i przemywa kolejno 5%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i wodą. Po wysuszeniu nad bezwodnym siarczanem magnezowym i usunięciu eteru surowy ester metylowy oczyszcza się przez destylację lub krystalizację.

9.11. ESTRY KWASÓW KARBOKSYLOWYCH. ROZPAD POJEDYNCZEGO WIĄZANIA WĘGIEL–TLEN (REAKCJE HYDROLIZY I TRANSESTRYFIKACJI)

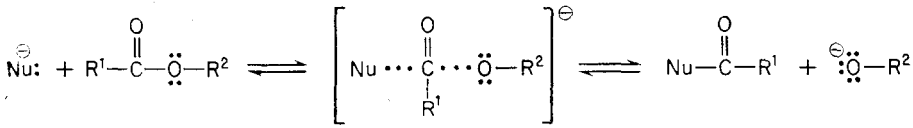


(9.72)

Rozpad pojedynczego wiązania węgiel–tlen w cząsteczce estru kwasu karboksylowego przebiega stosunkowo łatwo zarówno w środowisku kwasowym jak i zasadowym i może być katalizowany tak przez kwasy jak i zasady. Rozerwanie wiązań między atomem tlenu a grupą karbonylową zwane jest *rozpadem acyl–tlen*, natomiast między atomem tlenu a grupą alkilową — *rozpadem alkil–tlen*. Rozpad acyl–tlen jest na ogół reakcją dwucząsteczkową katalizowaną przez kwasy i zasady, podczas gdy rzadziej spotykany rozpad

alkil–tlen jest z reguły przemianą jednocząsteczkową katalizowaną przez kwasy (tak reagują prawie wyłącznie estry trzeciorzędowych alkoholi).

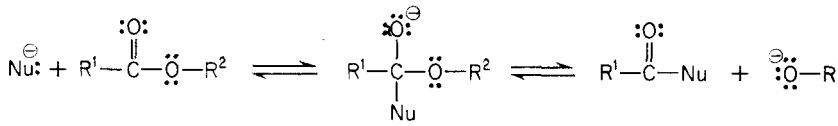
Ugrupowanie estrowe jest przykładem ścisłego wzajemnego wpływu dwu formalnie odrębnych grup — eterowej i karbonylowej. Na przykład rozpad acyl–tlen może być formalnie traktowany jako typowa reakcja dwucząsteczkowego podstawienia nukleofilowego przy karbonylowym atomie węgla, w której grupa karbonylowa nie bierze udziału:



(9.73)

Należy jednak pamiętać, że takie formalne traktowanie reakcji estrów karboksylowych jest daleko posuniętym uproszczeniem przebiegających procesów. W rzeczywistości grupa karbonylowa estru bierze aktywny bezpośredni udział w hydrolizie.

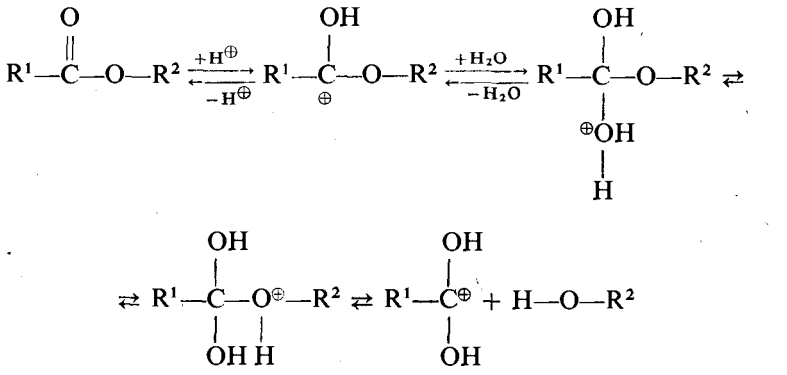
Reakcję rozpadu acyl–tlen lepiej przedstawia proces addycji nukleofilowej do elektrofilowego atomu węgla grupy karbonylowej, w którym utworzony addukt może stabilizować się przez oddysocjowanie reszty alkoholanowej estru:



(9.74)

Z tego względu określenie reakcji hydrolizy alkalicznej czy aminolizy estru jako reakcji pojedynczego wiązania węgiel–tlen ma charakter czysto arbitralny i dyskusyjny. Przebiegające według identycznego mechanizmu kondensacje (np. Claisena) są omówione w podrozdz. 10.5, poświęconym reaktywności grupy karbonylowej.

Reakcje hydrolizy kwasowej estrów zapoczątkowuje protonowanie karbonylowego atomu tlenu i przyłączenie cząsteczki wody do grupy karbonylowej:



(9.75)

Reakcja przedstawiona równaniem 9.75 jest odwróceniem, opisanego w podrozdz. 9.10, procesu estryfikacji, któremu ulegają alkohole pierwszo- i drugorzędowe (równ. 9.69). Przedstawiony mechanizm dość dobrze charakteryzuje przebieg procesu, jakkolwiek nadal stanowi pewne uproszczenie, gdyż w rzeczywistości proces jest bardziej złożony [51]. Mechanizm katalizowanej kwasami hydrolizy przebiegającej z rozpadem wiązania alkil–tlen jest odwróceniem mechanizmu estryfikacji alkoholi trzeciorzędowych (podrozdz. 9.10, równ. 9.70).

Estry kwasów karboksylowych pod działaniem alkoholi ulegają reakcji transestryfikacji, czyli wymianie grupy alkoksylowej:

$$R^1-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR^2 + R^3-OH \overset{H^{\oplus}}{\rightleftarrows} R^1-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR^3 + R^2-OH \qquad (9.76)$$

Reakcja transestryfikacji katalizowana kwasami przebiega wg mechanizmu analogicznego do mechanizmu hydrolizy, przedstawionego równaniem 9.75.

Znacznie większe znaczenie i zastosowanie w syntezie ma proces transestryfikacji estrów katalizowany zasadami, w którym jon alkoholanowy jest czynnikiem atakującym:

$$R^1-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR^2 + R^3O^{\ominus} \rightleftarrows R^1-\underset{\underset{\displaystyle OR^3}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{C}}-OR^2 \rightleftarrows R^1-C\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup O \\ \diagdown OR^3\end{matrix} + R^2O^{\ominus} \qquad (9.77)$$

$$R^2O^{\ominus} + R^3OH \rightleftarrows R^2OH + R^3O^{\ominus} \qquad (9.78)$$

Dzięki istnieniu równowagi (równ. 9.78) już niewielkie ilości zasady zdolnej do wytworzenia śladowej ilości jonów alkoholanowych $R^3O^{\ominus}$, przy nadmiarze tego alkoholu, mogą być przyczyną daleko posuniętej lub prawie całkowitej transestryfikacji. Przy porównywalnej kwasowości alkoholi R^2OH i R^3OH, równowaga obu reakcji (równ. 9.77 i 9.78) zależy, zgodnie z prawem działania mas, od nadmiaru alkoholu R^3OH.

Reakcję zasadowej trasnestryfikacji (równ. 9.77) stosuje się czasami do otrzymywania estrów alkoholi trzeciorzędowych, gdy ich otrzymywanie na innej drodze nastręcza trudności. W celu przesunięcia równowagi reakcji (równ. 9.77) w wystarczającym stopniu w pożądanym kierunku, bez konieczności stosowania wielokrotnego nadmiaru trzeciorzędowego alkoholu, stosuje się estry możliwie kwaśnych alkoholi, najczęściej estry fenolu. Zastosowanie estrów fenolowych nie pozwala, ze względu na znaczną różnicę kwasowości fenolu w porównaniu z alkoholem trzeciorzędowym, na wykorzystanie reakcji przedstawionej równaniem 9.78 i trzeba stosować stechiometryczną ilość alkoholanu. Różnica kwasowości powoduje praktycznie nieodwracalność reakcji (równ. 9.77).

Zasadowa hydroliza estrów przebiega podobnie jak transestryfikacja:

$$R^1-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OR^2 + OH^{\ominus} \rightarrow R^1-\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle O^{\ominus}}{|}}{C}}-OR^2 \rightarrow R^1-C\begin{matrix}\diagup\!\!\diagup O \\ \diagdown O^{\ominus}\end{matrix} + R^2-OH \qquad (9.79)$$

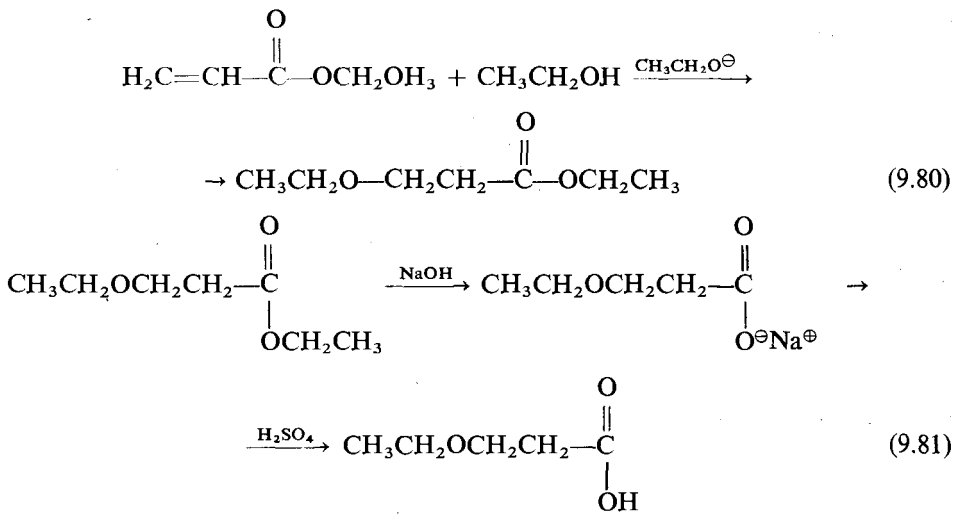
Odporność na działanie odczynników nukleofilowych, charakterystyczna dla powstającego w reakcji anionu karboksylanowego, nadaje procesowi charakter praktycznie nieodwracal-

ny. Proces zasadowej hydrolizy estrów jest szeroko stosowany w preparatyce i syntezie organicznej, szczególnie do otrzymywania kwasów karboksylowych z ich estrów. Podany przykład otrzymywania kwasu 3-etoksypropionowego z akrylanu etylu poprzez 3-etoksypropionian etylu jest przykładem zastosowania zasadowej hydrolizy estru do otrzymywania kwasu **9.11.1.** W tym przypadku stosowanie hydrolizy kwasowej nie jest wskazane ze względu na możliwość rozpadu ugrupowania β-etoksykarbonylowego (podrozdz. 9.2).

Wiązanie pojedyncze między atomami węgla i tlenu występuje również w estrach nieorganicznych kwasów tlenowych. Estry tego typu reagują prawie wyłącznie przez rozpad alkil–tlen. Najpopularniejsze z nich, siarczany dimetylu i dietylu są powszechnie stosowanymi czynnikami alkilującymi. Bardzo szeroko stosowane są estry kwasu *p*-toluenosulfonowego — tosylany — ze względu na możliwość łatwego podstawienia grupy tosylowej przez inny czynnik nukleofilowy. Okazało się, że wymianie ulegają nawet aniony chlorowców [52] (patrz. rozdz. 14).

Poza omówionymi reakcjami kwasowej i zasadowej solwolizy estrów, wiązanie C—O estrów karboksylowych może również ulec rozpadowi termicznemu. Piroliza estrów przebiega z rozerwaniem wiązania alkil–tlen i prowadzi do utworzenia alkenów. Pewne znaczenie w syntezie (ze względu na określoną stereochemię procesu *cis*-eliminacji) znajduje piroliza octanów i ksantogenianów (*reakcja Czugajewa*).

9.11.1. Otrzymywanie kwasu 3-etoksypropionowego z akrylanu etylu poprzez 3-etoksypropionian etylu i jego zasadową hydrolizę



(9.80)

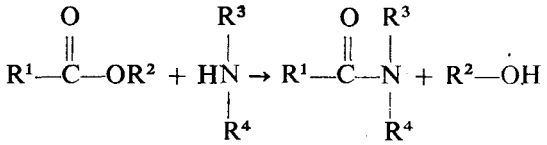
(9.81)

Do roztworu etanolanu sodowego otrzymanego z 0,02 mola atomów sodu i 2,5 mola cząsteczek bezwodnego alkoholu etylowego, mieszając, wkrapla się powoli 2 mole cząsteczek akrylanu etylu nie dopuszczając do nadmiernego wzrostu temperatury. Po wkropleniu zawartość kolby miesza się jeszcze przez 15-20 min, do zakończenia reakcji. Do otrzymanego roztworu 3-etoksypropionianu etylu wkrapla się, mieszając, 2 mole cząsteczek wodo-

rotlenku sodowego w postaci 20-30%-owego roztworu wodnego. Po wkropleniu całość miesza się dodatkowo przez 20-30 min, a następnie oddestylowuje alkohol etylowy wraz z częścią wody. Jeżeli w tym czasie krystalizuje sól sodowa, dodaje się wody do jej rozpuszczenia.) Chłodząc, wydziela się wolny kwas 3-etoksypropionowy przez bardzo ostrożne zakwaszenie 2 molami cząsteczek stężonego kwasu siarkowego. Wydzielony kwas 3-etoksypropionowy ekstrahuje się trzykrotnie (200 cm^3 i 2×100 cm^3) benzenem, usuwa rozpuszczalnik przez destylację, a surowy produkt oczyszcza destylując pod zmniejszonym ciśnieniem. Kwas 3-etoksypropionowy (t.wrz. 105–107°C/12 hPa) otrzymuje się z wydajnością 70%.

9.12. ESTRY KWASÓW KARBOKSYLOWYCH. ROZPAD POJEDYNCZEGO WIĄZANIA WĘGIEL–TLEN (REAKCJE AMONOLIZY I AMINOLIZY)

Reakcją prowadzącą do rozpadu acyl–tlen w cząsteczce estru jest przemiana estrów w amidy pod działaniem amoniaku lub pierwszo- i drugorzędowych amin:



(9.82)

Reakcja amono- lub aminolizy estru przebiega podobnie jak hydroliza bądź transestryfikacja zasadowa. Mechanizm tej reakcji jest więc przyłączeniem nukleofilowym atomu azotu do elektrofilowego atomu węgla grupy karbonylowej, po którym następuje utrata reszty alkoholowej estru. Wskutek znacznych różnic we właściwościach nukleofilowych atomu azotu aminowego i atomu tlenu alkoholu, reakcja (równ. 9.82) jest praktycznie nieodwracalna. Reakcję tę wykorzystuje się szeroko w praktyce m.in. do syntezy peptydów (patrz rozdz. 16).

Na przebieg reakcji aminolizy estru wpływają efekty elektronowe i steryczne [53, 54]. Reakcja zachodzi tym łatwiej, im bardziej elektrofilowy charakter ma atom węgla grupy karbonylowej estru. Zależy ona również od nukleofilowego charakteru aminowego atomu azotu, czyli w przybliżeniu od jego zasadowości. Przemiana może jednak ulec bardzo znacznemu zahamowaniu, jeżeli tworzenie przejściowego adduktu jest utrudnione ze względów sterycznych. Elektrododatni charakter węgla karbonylowego estru zależy od charakteru obu podstawników R^1 i R^2. Dla różnych reszt kwasowych łatwość aminolizy estrów tego samego alkoholu maleje w szeregu: mrówczan > octan > propionian > benzoesan > trimetylooctan. Natomiast estry: fenylowe > metylowe > etylowe > *n*-alkilowe drugorzędowe alkilowe > trzeciorzędowe alkilowe ulegają aminolizie z prędkością malejącą w przytoczonym porządku.

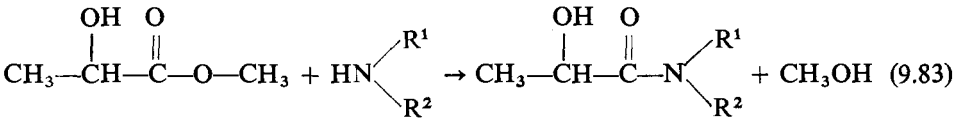
W przybliżeniu łatwość aminolizy estrów jest proporcjonalna do kwasowości tworzącego je kwasu i alkoholu. Ponieważ zasadowość amin alifatycznych wzrasta zasadniczo wraz ze wzrostem ich rzędowości, aminy pierwszorzędowe są aktywniejsze od amoniaku. W reakcji aminolizy aktywność amin drugorzędowych jest jednak znacznie mniejsza ze względów sterycznych. O złożonym wzajemnie wpływie zasadowości aminy i czynników

sterycznych świadczy fakt, że anilina, 2-naftyloamina i piperydyna ogrzewane z 10-krotnym nadmiarem mrówczanu etylu przez 1 h w temp. 100–110°C przechodzą ilościowo w odpowiednie pochodne formylowe, podczas gdy dla identycznej reakcji z N-metyloaniliną potrzebne jest ogrzewanie przez 4 h w temp. 175°C [55].

Preparatywnie reakcję aminolizy (równ. 9.82) można wykonywać kilkoma sposobami. Najprostszy z nich, a zarazem dość skuteczny, polega na zmieszaniu równomolowych ilości estru z odpowiednią aminą i pozostawieniu mieszaniny w temperaturze pokojowej na odpowiednio długi czas **9.12.1.**

Innym, dogodnym sposobem przeprowadzenia reakcji aminolizy jest użycie jako rozpuszczalnika metanolu, zawierającego katalityczne ilości metanolanu sodowego. Katalityczna rola alkoholanu polega na przeprowadzeniu mniej reaktywnych estrów alkilowych w bardziej reaktywne estry metylowe poprzez reakcję transestryfikacji (równ. 9.77 i 9.78). Jednocześnie dodanie alkoholanu powoduje wytwarzanie śladowych ilości bardzo reaktywnych jonów amidkowych $\diagup N^{\ominus}\diagdown$. Zastosowanie tej metody pozwala na skrócenie czasu reakcji **9.12.2.** Pozostałe, również skuteczne sposoby prowadzenia reakcji aminolizy polegają na zastosowaniu silnie nukleofilowych soli, poczynając od soli typu soli amidkowych: $\diagup N^{\ominus}M^{\oplus}\diagdown$ (M = metal) aż do związków typu $\diagup N—MgX\diagdown$ zbliżonych do związków Gringarda [56]. Są one stosowane głównie w przypadkach estrów trudno ulegających reakcji aminolizy.

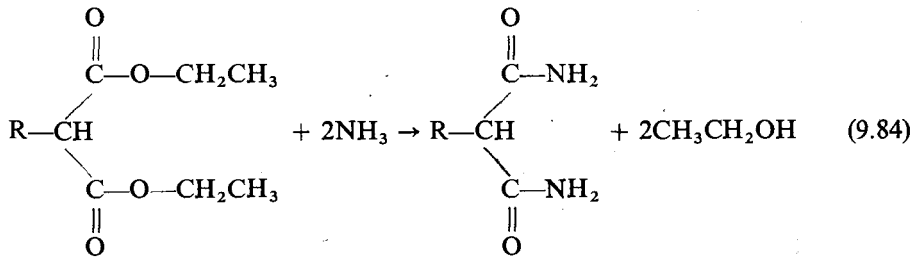
9.12.1. Otrzymywanie N-podstawionych amidów kwasu mlekowego w reakcji mleczanu metylu z aminami [57, 58]



$$CH_3—CH(OH)—C(=O)—O—CH_3 + HNR^1R^2 \rightarrow CH_3—CH(OH)—C(=O)—NR^1R^2 + CH_3OH \quad (9.83)$$

1 mol cząsteczek mleczanu metylu miesza się z 1,1 mola cząsteczek aminy i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po upływie odpowiedniego czasu z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowuje się utworzony metanol wraz z nadmiarem nieprzereagowanej aminy, a pozostałość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizacji (tab. 9.31),

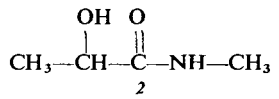
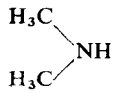
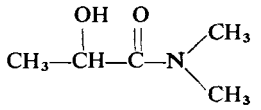
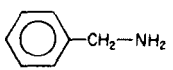
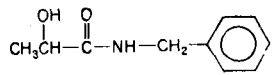
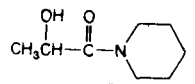
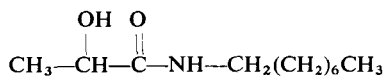
9.12.2. Otrzymywanie amidów pochodnych kwasu malonowego w reakcji estrów etylowych z amoniakiem [59]



$$R—CH(C(=O)—O—CH_2CH_3)_2 + 2NH_3 \rightarrow R—CH(C(=O)—NH_2)_2 + 2CH_3CH_2OH \quad (9.84)$$

Tabela 9.31

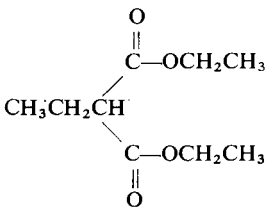
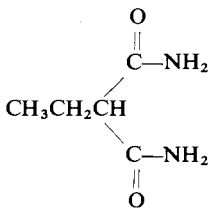
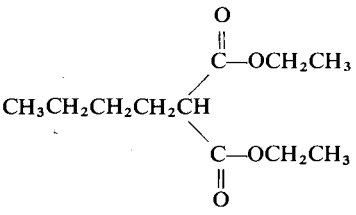
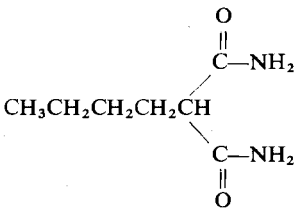
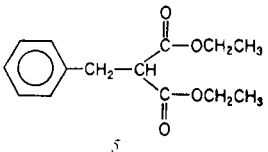
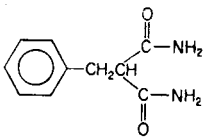
Otrzymywanie N-podstawionych amidów kwasu mlekowego w reakcji mleczanu metylu z aminami

Substrat	Czas reakcji [dni]	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C] (rozpuszczalnik)	wyd. [%]
$H_3C—NH_2$ *1*	21	 *2*	—	71–72 (aceton–benzen)	90
 *3*	35	 *4*	—	51–52 (eter-eter naftowy)	80
 *5*	28	 *6*	—	47–48 (eter naftowy–benzen)	90
7	14	 *8*	127–129/9	—	80
$CH_3(CH_2)_6CH_2—NH_2$ *9*	14	 *10*	148–154/0,65	52–53	90

Roztwór metanolanu sodowego otrzymany z 0,004 mola atomów sodu i 50 cm^3 metanolu nasyca się amoniakiem w temp. 0°C i dodaje roztwór 0,05 mola cząsteczek estru dietylowego pochodnej kwasu malonowego w 50 cm^3 metanolu. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej przez 3–4 dni. Następnie odsącza się utworzony krystaliczny diamid, dostatecznie czysty dla większości reakcji bez dodatkowej krystalizacji (zatężenie przesączu pozwala uzyskać dodatkowo niewielkie ilości diamidu) (tab. 9.32).

Tabela 9.32

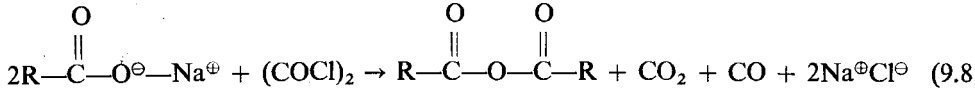
Otrzymywanie amidów pochodnych kwasu malonowego w reakcji estrów etylowych z amoniakiem

Substrat	Produkt		
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	214–215	90
 *3*	 *4*	198–199	85
 *5*	 *6*	224–226	95

9.13. KWASY KARBOKSYLOWE. REAKCJE ELIMINACJI WODY

Omówione w podrozdz. 9.9 reakcje otrzymywania chlorków kwasowych można przeprowadzić w taki sposób, ażeby reakcje, w których tworzą się bezwodniki kwasów karboksylowych były reakcjami dominującymi. Do tego celu wystarcza na ogół zmiana stosunków molowych reagujących substancji. Szczególnie korzystne jest zastosowanie chlorku oksalilu.

9.13.1. Otrzymywanie bezwodników kwasowych w reakcji chlorku oksalilu z solami kwasów karboksylowych [46]

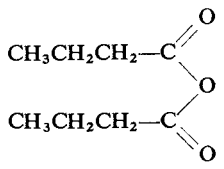
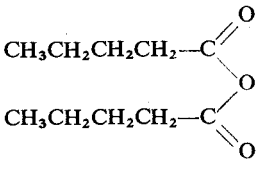
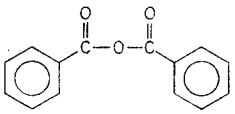
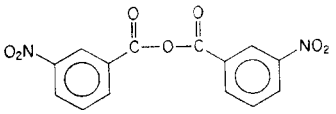
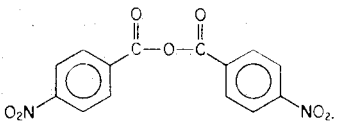


$$2R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O^{\ominus}{-}Na^{\oplus} + (COCl)_2 \rightarrow R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}R + CO_2 + CO + 2Na^{\oplus}Cl^{\ominus} \quad (9.85)$$

Reakcję przeprowadza się w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci i umieszczonej pod sprawnie działającym wyciągiem. Do zawiesiny 0,5 mola cząsteczek bezwodnej soli sodowej kwasu w około 200 cm^3 benzenu wkrapla się, mieszając, 0,25–0,3 mola cząsteczek chlorku oksalilu. Po zakończeniu samorzutnej reakcji, połączonej z wydzielaniem gazów, mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez około 2 h. Otrzymany roz-

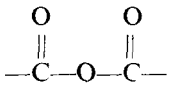
Tabela 9.33

Otrzymywanie bezwodników kwasowych

Bezwodnik kwasowy	T. wrz. [°C/hPa]	T. t. [°C]	Wyd. [%]
 *1*	196–198	—	80
 *2*	110–112/20	—	90
 *3*	205–208/20	42–43	90
 *4*	—	160–161	80
 *5*	—	188–189	80

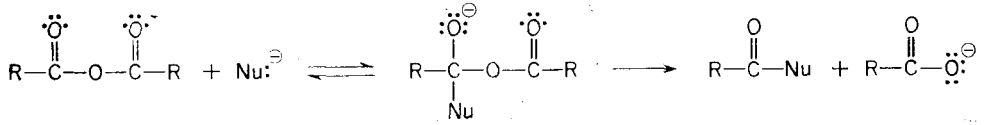
twór benzenowy po usunięciu osadu chlorku sodowego zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany bezwodnik destyluje lub krystalizuje — z takich samych rozpuszczalników jak chlorki kwasowe (tab. 9.33).

9.14. BEZWODNIKI KWASÓW KARBOKSYLOWYCH. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA C—O—C W PODSTAWIENIU NUKLEOFILOWYM



Reaktywność pojedynczego wiązania węgiel–tlen w bezwodnikach kwasowych jest znacznie większa niż w estrach kwasów karboksylowych. Wynika ona z zamiany grupy alifatycznej związanej z atomem tlenu w estrze na grupę acylową w bezwodniku kwasowym. Następuje wyraźny wzrost elektrofilowego charakteru atomu węgla grupy karbonylowej bezwodnika. Konsekwencją jest wspomniany wzrost reaktywności wiązania węgiel–tlen tych związków.

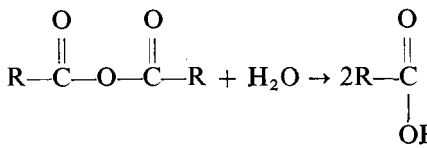
W pewnym przybliżeniu można stwierdzić, że różnice reaktywności między estrami a bezwodnikami kwasów karboksylowych mają charakter wyłącznie ilościowy, a nie jakościowy. Oznacza to, że bezwodniki ulegają identycznym reakcjom przebiegającym według identycznych mechanizmów jak w przypadku estrów, ale reakcje z bezwodnikami przebiegają o wiele łatwiej i szybciej. Reakcje polegają na przyłączeniu odczynnika nukleofilowego do węgla grupy karbonylowej i następnym oddysocjowaniu anionu karboksylanowego:



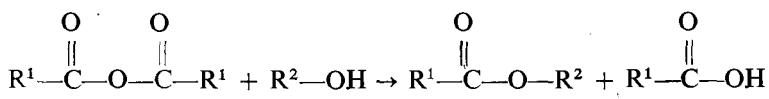
(9.86)

Ze względu na trwałość anionów karboksylanowych są to przemiany praktycznie nieodwracalne.

Reakcje bezwodników kwasów karboksylowych nawet z tak słabymi nukleofiłami, jak woda (równ. 9.87) i alkohole (równ. 9.88), przebiegają już w temperaturze pokojowej:



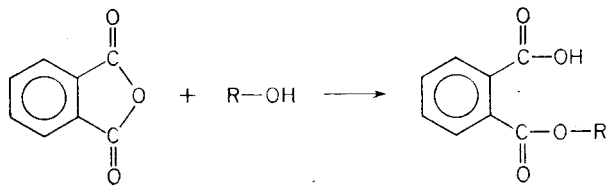
(9.87)



(9.88)

Powyższe reakcje są katalizowane przez kwasy. Ponieważ w trakcie ich przebiegu powstaje kwas, są to *reakcje autokatalityczne*. Reakcja (równ. 9.88) prowadząca do estrów, ze względu na łatwość jej przebiegu, ma duże znaczenie w preparatyce i syntezie; stosowana jest

często w chemii związków naturalnych, np. cukrów. W syntezie wykorzystywana bywa do zabezpieczania grup hydroksylowych (patrz rozdz. 15). Monoestry bezwodników kwasów dikarboksylowych, dzięki możliwości tworzenia soli z optycznie czynnymi zasadami organicznymi (jak strychnina, brucyna itp.), służą do rozdzielania racemicznych alkoholi na enancjomery. Często wykorzystuje się w tym celu monoestry kwasu ftalowego:



(9.89)

Jako katalizatory w reakcjach przedstawionych równaniami 9.88 i 9.89 stosuje się kwas siarkowy [60], kwas nadchlorowy [61], bezwodny chlorek cynkowy [62], a nawet siarczan żelazowy [63]. Reakcje można przeprowadzić bez rozpuszczalnika lub stosując różne obojętne rozpuszczalniki organiczne, najczęściej eter i benzen.

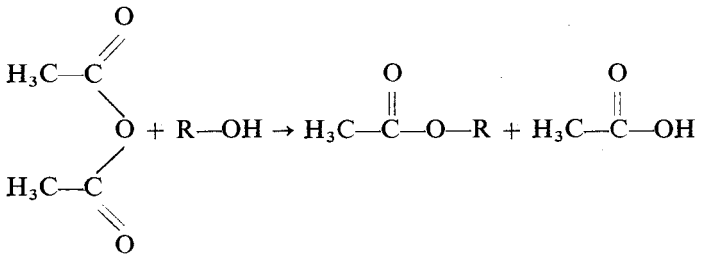
W przypadku związków wrażliwych na działanie kwasów, reakcję (równ. 9.88) można prowadzić w obecności trzeciorzędowych zasad organicznych, wiążących powstający kwas. Najczęściej stosuje się w tym celu pirydynę.

Równie szeroki jest zakres stosowanych temperatur i czasu reakcji. W większości przypadków wystarcza temperatura pokojowa lub tylko lekko podwyższona oraz czas rzędu jednej godziny. Często stosuje się nadmiar jednego z reagentów.

Użycie do reakcji z bezwodnikami silnie nukleofilowych anionów alkoholanowych znacznie przyspiesza reakcję. Należy stosować ilości stechiometryczne, ponieważ powstający równocześnie w reakcji kwas zobojętnia zasadę. Do przeprowadzenia w postać jonową związków kwaśnych, jak np. fenole, wystarcza wodorotlenek sodowy, a reakcję można przeprowadzać w roztworze wodnym.

W przypadku tak słabych kwasów jak alkohole trzeciorzędowe, używa się szczególnie silnych zasad, np. trifenylometylosodu [64].

9.14.1. Otrzymywanie octanów w reakcji bezwodnika octowego z alkoholami

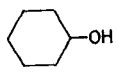
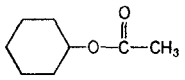
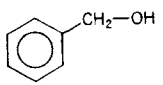
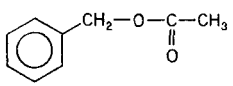
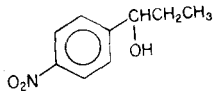
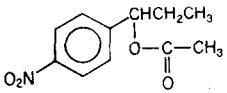


(9.90)

Do 0,5 mola cząsteczek bezwodnika octowego dodaje się kilka kropli stężonego kwasu siarkowego, a następnie, mieszając, wkrapla się 0,2–0,3 mola cząsteczek alkoholu. Wkrap-

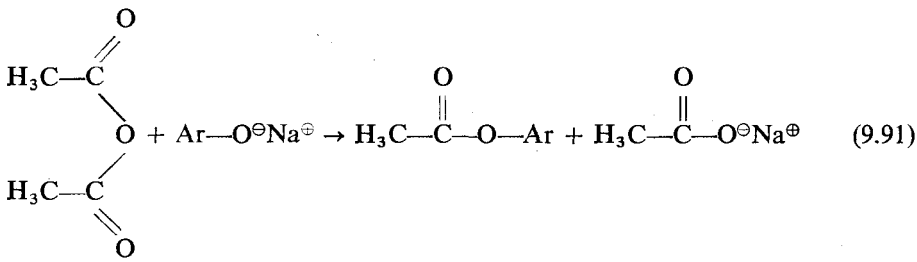
Tabela 9.34

Otrzymywanie octanów w reakcji bezwodnika octowego z alkoholami

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C]	t. t. [°C] (rozpuszczalnik)	wyd. [%]
 1	 2	170–172	—	80
 3	 4	213–215	—	90
 5	 6	—	61–62 (etanol)	60

lanie przeprowadza się tak, aby temperatura mieszaniny nie przekroczyła 30°C. Po wkropleniu całości, temp. 30°C utrzymuje się przez około 45 min. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody z lodem. Wydzielony ester ekstrahuje się octanem etylu (3×50 cm^3). Połączone wyciągi organiczne przemywa się 5%-owym wodnym roztworem węglanu sodowego i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość poddaje się destylacji lub krystalizacji (tab. 9.34).

9.14.2. Otrzymywanie octanów fenoli przez działanie bezwodnika octowego na sole sodowe fenoli [65]

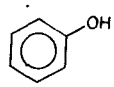
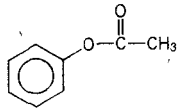
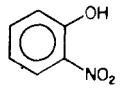
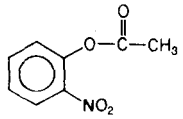
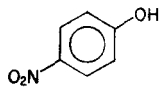
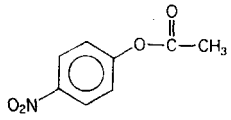
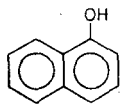
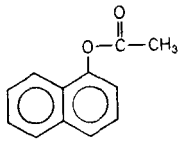
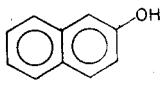
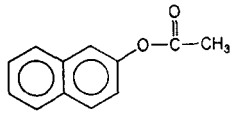


(9.91)

Ochłodzony roztwór soli sodowej fenolu, otrzymanej przez dodanie 0,2 mola cząsteczek fenolu do roztworu 0,3 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego w 50 cm^3 wody, dodaje się do 200 g rozdrobnionego lodu. Do uzyskanej mieszaniny dodaje się szybko 0,25 mola cząsteczek bezwodnika octowego i miesza energicznie przez kilka sekund. Prawie natychmiast wydziela się bezbarwna warstwa lub kryształy otrzymanego estru. Produkt oddziela się, przemywa niewielką ilością oziębionego, rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodowego i wodą. Surowy ester po wysuszeniu oczyszcza się przez destylację lub krystalizację z mieszaniny alkohol–woda lub z ligroiny (tab. 9.35).

Tabela 9.35

Otrzymywanie octanów fenoli

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 1	 2	194–196		95
 3	 4	—	41–42	90
 5	 6	—	82–83	95
 7	 8	—	48–49	90
 9	 10	—	71–72	95

Bibliografia

1. Bonvicini P., Levi A., Lucchi V., Modena G., Scorrano G., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5960 (1973).
2. Fried S., Kleene R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 3258 (1940); *ibid.*, **63**, 2691 (1941).
3. Stone H., Shechter H., *J. Org. Chem.*, **15**, 491 (1950).
4. Pray V., *Chem. Ber.*, **74**, 1219 (1941).
5. Leonard N. J., Figueras J., jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 917 (1952).
6. Cloke J. B., Pilgrim F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2667 (1939).
7. Long F., Pritchard J., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2663 (1956).
8. Fuchs R., Van der Werf C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1631 (1954).
9. Eliel E. L., Delmonte D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1744 (1958).
10. Rerick M. N., Eliel E. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2356 (1962).
11. Glickman S. A., Cope A. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1019 (1945).
12. Yuriev Y. K., Novitskij K. Y., Liberov L. G., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk.*, **1951**, 317.

13. Emerson W. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 516 (1945).
14. Nazarov I. N., Makin S. M., Krupiov B., *Zh. Obshch. Khim.*, **29**, 3692 (1959).
15. Cookson R. C., Singh P., *J. Chem. Soc., C*, **1971**, 1477.
16. Cohen H., Mier J. D., *Chem. Ind.*, **1965**, 349.
17. De Wolfe R. H., *Synthesis*, **1974**, 153.
18. Vogt P. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4778 (1956).
19. Jenkins G. L., Knevel A. M., Davis Ch. S., *J. Org. Chem.*, **26**, 274 (1961).
20. Landauer S. R., Rydon H. N., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2224.
21. Downie I. M., Holmes J. B., Lee J. B., *Chem. Ind.*, **1966**, 900.
22. Hooz J., Gilani S. S., *Can. J. Chem.*, **46**, 86 (1967).
23. Bose A. K., Lal B., *Tetrahedron Letters*, **1973**, 3937.
24. Vogel A. I., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1809.
25. Vogel A. I., *J. Chem. Soc.*, **1943**, 636.
26. Norris J. F., Watt M., Thomas R., *J. Am. Chem. Soc.*, **38**, 1071 (1916).
27. Kamm O., Marvel C. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **42**, 299 (1920).
28. Ruhoff J. R., Burnett R. E., Reid E. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2784 (1934).
29. Protiva M., Pliml I., Borovicka M., Rericha V., *Chem. Listy*, **46**, 346 (1952).
30. Aneja R., Davies A. P., Knaggs J. A., *Chem. Commun.*, **1973**, 110.
31. Snyder E. I., *J. Org. Chem.*, **37**, 1466 (1972).
32. Adams R., Voorhees V., *J. Am. Chem. Soc.*, **41**, 789 (1919).
33. Szychowski J., Wróbel J. T., Leniewski A., *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **32**, 383 (1974).
34. Zajcew A. M. *Ann.*, **179**, 300 (1875).
35. Corlin R. B., Constantine D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 50 (1947).
36. Miller R. E., Nord F. F., *J. Org. Chem.*, **15**, 89 (1950).
37. Bachman G. B., Lewis L. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2022 (1947).
38. Achmatowicz O., Szychowski J., *Roczniki Chem.*, 37, 963 (1963).
39. Rondestvedt C. S., jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4509 (1951).
40. Neeman M., Hashimoto Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2972 (1962).
41. Bosshard H. H., Mory R., Schmid M., Zollinger H., *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1653 (1959).
42. Krubsack A. J., Higa T., *Tetrahedron Letters*, **1968**, 5149.
43. Cade J. A., Gerrard W., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2030.
44. Clark R. H., Bell A., *Trans. Roy. Soc. Canad.*, sect. III, **1933**, 97.
45. Lee J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3440 (1966).
46. Adams R., Ulich L. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **42**, 599 (1920).
47. Ställberg-Stenhagen S., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2569 (1947).
48. Wingfield H. N., jr, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4364 (1953).
49. Rehberg C. E., Dixon M. B., Fisher C. H., *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 208 (1945).
50. Kuskov V. K., Zhukova V. A., *Izv. Akad. Nauk, SSSR, Otd. Khim. Nauk*, **1956**, 733.
51. Yates K., McClelland R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 2686 (1967).
52. Henbest H. B., Jackson W. R., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 954.
53. Gordon M., Miller J. G., Day A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1946 (1948).
54. McC. Arnett E., Miller J. G., Day A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5393 (1951).
55. Human J.P.E., Mills J. A., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1457.
56. Basett H. L., Thomas C. R., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1188.
57. Ratchford W. P., Fischer C. H., *J. Org. Chem.*, **15**, 317 (1950).
58. Ratchford W. P., *J. Org. Chem.*, **15**, 326 (1950).
59. Russel P. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1853 (1950).
60. Burns R., Jones T., Ritchie P. D., *J. Chem. Soc.*, **1935**, 400.
61. Krüger D., Roman W., *Chem. Ber.*, **69**, 1830 (1936).
62. Perkin W. H., jr, Simonsen J. L., *J. Chem. Soc.*, **1905**, 858.
63. Niraz S., *Roczniki Chem.*, **31**, 1047 (1957).
64. Rutherford K. G., Prokipcak J. M., Fung D.P.C., *J. Org. Chem.*, **28**, 582 (1963).
65. Chattaway F. D., *J. Chem. Soc.*, **1931**, 2495.

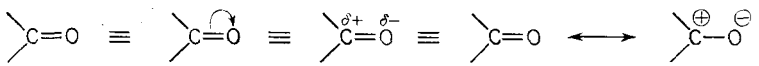
Rozdział 10

WIĄZANIE PODWÓJNE WĘGIEL—TLEN

10.1. **Reaktywność wiązania C = O** 488
10.2. Addycja nukleofilowa. Anion wodorkowy jako nukleofil 493 10.2.1. Redukcja związków karbonylowych za pomocą glinowodorku litowego 498. 10.2.2. Selektywna redukcja grupy karbonylowej β-(5-nitro-2-tienylo)-akroleiny przy użyciu borowodorku sodowego 500. 10.2.3. Otrzymywanie alkoholi przez redukcję aldehydów i ketonów (metoda Meerweina–Ponndorfa–Verleya) 501
10.3. Addycja nukleofilowa. Nukleofile z atomem tlenu 502. 10.3.1. Otrzymywanie acetali w reakcji ketonów lub aldehydów z alkoholami 503
10.4. Addycja nukleofilowa. Nukleofile z atomem azotu 503 10.4.1. Otrzymywanie oksymów w reakcji alkilofuryloketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy 507. 10.4.2. Otrzymywanie (*E*)-oksymu furoaldehydu 508. 10.4.3. Otrzymywanie (*Z*)-oksymu furoaldehydu 509. 10.4.4. Otrzymywanie enamin przez działanie drugorzędowych amin na związki karbonylowe 509. 10.4.5. Otrzymywanie 3-aminokrotonianu etylu w reakcji acetylooctanu etylu z amoniakiem 509. 10.4.6. Otrzymywanie soli iminiowych w reakcji aldehydów i ketonów z nadchloranami drugorzędowych amin 511. 10.4.7. Otrzymywanie estru etylowego kwasu 6-(2-furylo)-2-metylonikotynowego 512
10.5. Addycja nukleofilowa. Nukleofile z atomem węgla. Reakcje kondensacji 512 10.5.1. Kondensacja krotonowa aldehydu masłowego. Otrzymywanie 2-etylo-heksen-2-alu 521. 10.5.2. Kondensacja cykloheksanonu wobec chlorowodoru. Otrzymywanie 2-(1-chlorocykloheksylo)-heksanonu 522. 10.5.3. Otrzymywanie α-alkilo-β-furyloakroleiny przez kondensację furoaldehydu z aldehydami alifatycznymi 522. 10.5.4. Kondensacja aldolowa cykloheksanonu z aldehydem benzoesowym 523. 10.5.5. Kondensacja krotonowa wobec katalizatora kwasowego 523. 10.5.6. Kondensacja Claisena–Schmidta 524. 10.5.7. Kondensacja Tollensa 527. 10.5.8. Kondensacja Knoevenagela aldehydów aromatycznych 528. 10.5.9. Kondensacja Knoevenagela z użyciem ketonu. Otrzymywanie 1,4-*bis*(dicyjanometyleno)cykloheksanu 529. 10.5.10. Kondensacja Knoevenagela — modyfikacja Cope'a 529. 10.5.11. Kondensacja Doebnera 533. 10.5.12. Otrzymywanie kwasu 5-hydroksykumaryno-3-karboksylowego 533. 10.5.13. Otrzymywanie 2-benzotiofenokarboksylanu metylu 535. 10.5.14. Kondensacja Claisena 535. 10.5.15. Mieszana kondensacja Claisena 536. 10.5.16. Mieszana kondensacja Claisena — formylowanie ketonów 538. 10.5.17. Kondensacja Dieckmanna 539
Bibliografia 540

10.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA C=O

Atom węgla połączony podwójnym wiązaniem z atomem tlenu tworzy układ zwany *grupą karbonylową*. Różnica elektroujemności między atomem tlenu i atomem węgla powoduje znaczną, trwałą polaryzację wiązania i decyduje o reaktywności grupy karbonylowej. Klasyczny wzór grupy karbonylowej (I), pomijający polaryzację wiązania C=O, nie oddaje nawet w sposób przybliżony prawdziwego charakteru tego wiązania. Zapisy (II–IV) lepiej ilustrują rozkład gęstości elektronowej w obrębie grupy:



(I) (II) (III) (IV)

Długość wiązania C=O wynosi około 0,12 nm. Atom tlenu grupy karbonylowej zachowujący dwie wolne pary elektronowe należy do zasad Lewisa, lecz wykazuje słabe właś-

ciwości zasadowe na skutek związania z trygonalnie zhybrydyzowanym atomem węgla (patrz rozdz. 3). Zasadowość atomu tlenu karbonylowego zmienia się zależnie od charakteru podstawników [1–3]. Na ogół jest ona dostateczna dla tworzenia wiązań wodorowych, a także dla procesu katalizy kwasowej z udziałem protonu lub kwasu Lewisa.

Obecność grupy karbonylowej w cząsteczce można w sposób prosty i niezawodny potwierdzić za pomocą widm w podczerwieni. Częstość absorpcji odpowiadająca rozciągającym drganiom wiązania C=O przypada na zakres 1800–1500 cm^{-1}. Poza identyfikacją samej grupy karbonylowej można, przy użyciu widma w podczerwieni, dość dokładnie określić rodzaj związku, w którym ona występuje, gdyż częstość absorpcji zależy w określony sposób od charakteru grup sąsiadujących (patrz podrozdz. 2.3).

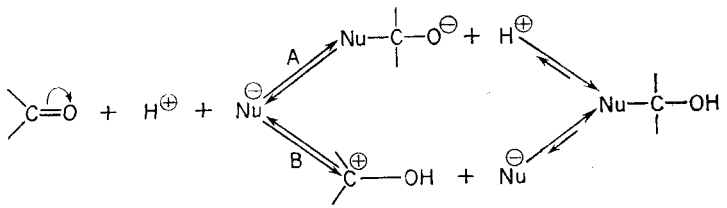
W nadfiolecie grupa karbonylowa wykazuje absorpcję przy około 300 nm. Wartość współczynnika absorpcji izolowanej grupy karbonylowej nie jest duża, wzrasta znacznie w układzie sprzężonym i stanowi dogodne kryterium w analizie strukturalnej (patrz podrozdz. 2.4).

W widmach protonowego rezonansu magnetycznego, na skutek odsłaniającego efektu grupy karbonylowej, częstość rezonansowa protonów przy atomie węgla związanego z grupą karbonylową przesuwa się w kierunku niższego pola. Dobrą metodą identyfikacji wiązania C=O jest jądrowy rezonans magnetyczny węgla ^{13}C (patrz podrozdz. 2.5).

Istnieje ponadto szereg metod chemicznych, pozwalających na identyfikację związków karbonylowych (patrz podrozdz. 2.9).

Wysoka reaktywność wiązania C=O wynika głównie z elektrofilowego charakteru atomu węgla, czyniąc go podatnym na działanie czynników nukleofilowych. Elektrofilowość atomu węgla wzrasta lub słabnie, zależnie od charakteru podstawników. Grupy i atomy elektronobiorcze wzmagają elektrofilowość węgla karbonylowego, natomiast grupy elektronodawcze zmniejszają jego elektrododatni charakter. To wyjaśnia i uzasadnia eksperymentalnie stwierdzoną zależność między reaktywnością wiązania C=O a budową związku karbonylowego, przedstawioną schematycznie na rys. 10.1. Obecność dwu grup silnie elektronobiorczych wpływa szczególnie aktywizująco. Tak więc jednym z najaktywniejszych związków karbonylowych jest dicyjanek karbonylu (*1*). Natomiast dwie grupy elektronodawcze osłabiają reaktywność grupy karbonylowej. Na przykład w estrach kwasu węglowego (*8*) jest ona mniej aktywna niż w estrach kwasów karboksylowych (*6*), a jeszcze mniej reaktywny karbonyl występuje w moczniku (*9*) i jego N-podstawionych pochodnych. Najmniej reaktywną grupę karbonylową reprezentuje anion węglanowy (*11*).

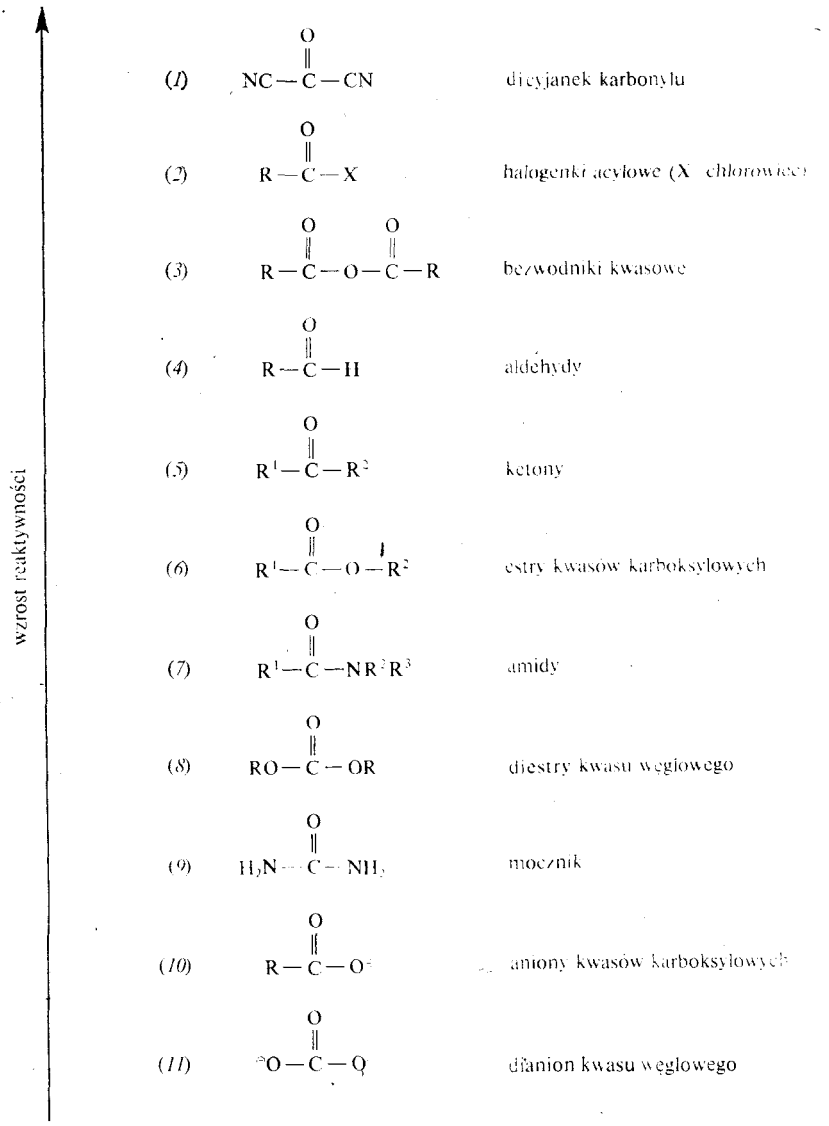
Efektem trwałej polaryzacji grupy karbonylowej jest jej podatność na reakcje przyłączania, które mogą przebiegać jako proces A lub B, zilustrowany równaniem:



(10.1)

W procesie A nukeofil atakuje atom węgla, a następnie czynnik elektrofilowy — najczęściej proton — przyłącza się do powstałego anionu. W procesie B czynnikiem atakującym jest elektrofil, czyli proton lub kwas Lewisa. Następnie nukleofil przyłącza się do atomu

węgla o znacznie zwiększonym charakterze elektrofilowym. Nie zawsze w sposób prosty udaje się rozstrzygnąć, czy przyłączenie do grupy karbonylowej przebiega jako proces A, czy też B. Na ogół jednak w warunkach katalizy kwasowej przyłączenie nukleofilu odbywa

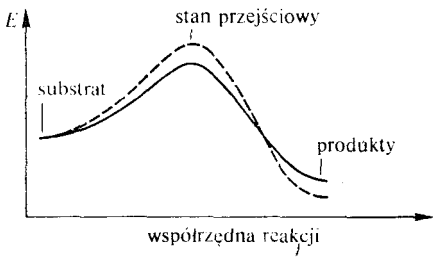


Rys. 10.1. Względna reaktywność związków karbonylowych

się zwykle wg procesu B, natomiast w reakcjach katalizowanych zasadą przyłączenie nukleofilu przebiega zgodnie z procesem A. Ponieważ w obu przypadkach reakcja polega na przyłączeniu nukleofilu do grupy karbonylowej, procesy A i B zalicza się do ogólnej grupy reakcji addycji nukleofiłowej. W tym rozdziale reakcje addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej zostały omówione pod kątem rodzaju atakującego nukleofilu.

Stereochemiczny przebieg addycji nukleofilowej do trygonalnie zhybrydyzowanego atomu węgla grupy karbonylowej zaczyna odgrywać istotną rolę w reakcji, gdy związek karbo-

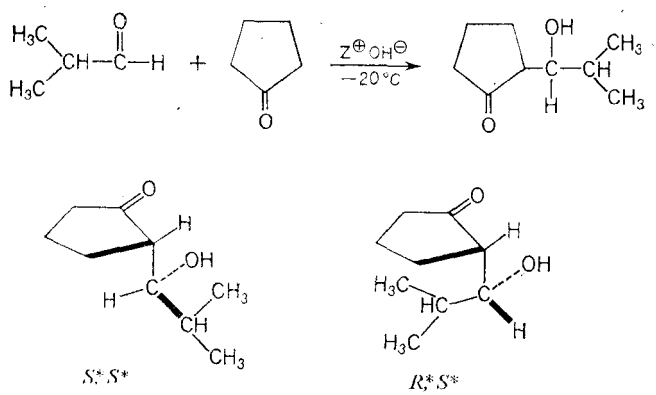
nylowy lub atakujący nukleofil jest związkiem chiralnym, lub gdy w trakcie reakcji powstają dwa centra asymetrii. W wyniku reakcji mogą powstawać albo wszystkie możliwe diastereoizomery, albo jeden z nich tworzy się w przewadze, gdyż energia stanów przejściowych poszczególnych diastereoizomerów może być różna. Jeżeli energia stanu przejściowego mniej trwałego termodynamicznie izomeru jest niższa od energii stanu przejściowego izomeru trwalszego, to w warunkach kontroli kinetycznej tworzy się izomer termodynamicznie mniej trwały. Warunek kontroli kinetycznej oznacza, że czas przebiegu reakcji odwracalnej, prowadzącej do utworzenia produktu mniej trwałego, jest krótszy od czasu potrzebnego do osiągnięcia równowagi termodynamicznej. W warunkach, w których czas osiągnięcia równowagi termodynamicznej jest porównywalny lub mniejszy od czasu reakcji



Rys. 10.2. Zmiany energii podczas reakcji kontrolowanej kinetycznie i termodynamicznie

prowadzącej do produktu mniej trwałego, powstaje głównie produkt termodynamicznie najtrwalszy, a reakcję charakteryzuje się jako proces przebiegający w warunkach kontroli termodynamicznej. W tym przypadku udział izomeru trwalszego w produktach reakcji zależy od różnicy energii w stanie podstawowym obu możliwych izomerów, zgodnie z rozkładem statystycznym Boltzmanna. Rysunek 10.2 ilustruje zmiany energii wzdłuż współrzędnej reakcji, dla reakcji w wyniku której powstają dwa izomery. W warunkach kontroli kinetycznej tworzy się głównie izomer termodynamicznie mniej trwały, dla którego energia stanu przejściowego jest niższa od energii stanu przejściowego izomeru trwalszego, który powstaje w warunkach kontroli termodynamicznej. Efekt stereochemiczny addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej zależy znacznie od warunków eksperymentalnych reakcji i nie zawsze jest łatwy do przewidzenia.

W reakcji kondensacji aldolowej (równ. 10.2), która jest addycją nukleofilową karboanionu do atomu węgla grupy karbonylowej, mogą powstawać dwa diastereoizomery: *S**, *S** i *R**, *S**:



(10.2)

Ze względu na to, że reakcja prowadzona jest w środowisku alkalicznym (Z = kation) można przewidywać, że jej przebieg odpowiadać będzie procesowi A (równ. 10.1), a rodzaj użytego kationu nie będzie miał wpływu na jej stereochemiczny przebieg. Wyniki eksperymentalne, przedstawione przykładowo w tab. 10.1, dowodzą jednak, że efekt stereochemiczny tej reakcji zależy zarówno od rozpuszczalnika jak i od rodzaju użytego kationu

Tabela 10.1

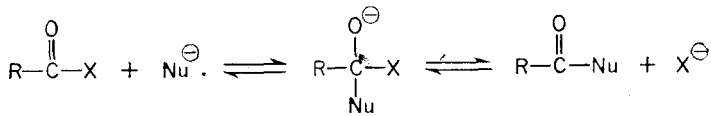
Przebieg kondensacji cyklopentanonu i aldehydu izomaslowego w zależności od warunków reakcji

Rozpuszczalnik	Kation	Zawartość produktu	
		*S**, *S**	*R**, *S**
Nadmiar ketonu	$Li^{\oplus}$	>95%	<5%
	$(CH_3)_4N^{\oplus}$	~30%	~70%
Alkohol metylowy	$Li^{\oplus}$	~30%	~70%
	$(CH_3)_4N^{\oplus}$	~30%	~70%
Mieszanina w równowadze termodynamicznej		32%	68%

[4]. Efekt stereochemiczny zależy bowiem od procesu solwatacji, który przebiega specyficznie, w zależności od charakteru i rozpuszczalnika, i kationu zasady. Specyficzna solwatacja dotycząca zarówno substratów, stanu przejściowego, jak i produktów reakcji powoduje, że addycja nukleofilowa do grupy karbonylowej w rzeczywistości nie przebiega dokładnie tak jak podano w równaniu 10.1. Zaklasyfikowanie addycji do procesu A lub B stanowi tylko dogodne uproszczenie. Z tego względu opracowano wiele wariantów eksperymentalnych, zapewniających optymalne wyniki reakcji addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej.

Poza omówioną prostą addycją do grupy karbonylowej, w zależności od warunków reakcji i budowy związku karbonylowego, reakcji przyłączania towarzyszyć mogą procesy wtórne lub reakcja może mieć zupełnie inny przebieg.

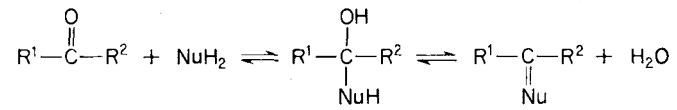
Gdy atom węgla grupy karbonylowej związany jest z atomem lub grupą o charakterze nukleofilowym, wówczas reakcja z mocniejszym nukleofilem jest reakcją podstawiania:



(10.3)

Taki właśnie przebieg mają reakcje halogenków acylowych (X = chlorowiec), bezwodników kwasowych (X = OCOR), estrów (X = OR), amidów (X = NR^1R^2) i kwasów karboksylowych (X = OH). Powyższe reakcje (poza reakcjami kondensacji, gdy w roli nukleofilu występuje atom węgla) zostały omówione w rozdziałach traktujących o reaktywności wiązania C—X (X = halogen, O, N).

Reakcją wtórną towarzyszącą często addycji nukleofilowej jest eliminacja wody z produktu przyłączania:



(10.4)

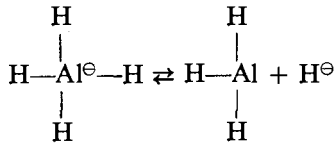
Reakcja ta przebiega zazwyczaj, gdy w cząsteczce atakującego nukleofilu występuje pierwiastek podstawiony atomami wodoru. Wydzielanie wody z produktu addycji z reguły towarzyszy reakcjom grupy karbonylowej z nukleofilowym atomem azotu oraz niektórym reakcjom kondensacji.

10.2. ADDYCJA NUKLEOFILOWA. ANION WODORKOWY JAKO NUKLEOFIL

Wodór może występować jako odczynnik nukleofilowy w postaci anionu wodorkowego $H^{\ominus}$, chociaż wykazuje on bardzo niewielkie skłonności do pojawiania się w tej formie. Nawet takie związki jak *wodorki metali alkalicznych*, np. wodorek sodowy, nie mają tendencji do dysocjacji typu $Na^{\oplus} + H^{\ominus}$. Wodorki metali alkalicznych nie wykazują wyraźnych właściwości nukleofilowych, jednakże reagują energicznie z substancjami posiadającymi nawet słabo kwasowe atomy wodoru, jak trzeciorzędowe alkohole, amidy czy związki o zaktywowanych wiązaniach C—H, wg schematu:

$$NaH + H^{\oplus} \rightarrow Na^{\oplus} + H_2$$

Wodorki kompleksowe, takie jak glinowodorek litowy $LiAlH_4$ czy borowodorek sodowy $NaBH_4$, dzięki specyficznej budowie mogą stanowić źródło nukleofilowego wodoru. W anionie $AlH_4^{\ominus}$ wodór występuje w roli donora pary elektronowej dla glinowodorku litowego, typowego kwasu Lewisa. Stwarza to potencjalną możliwość dysocjacji:



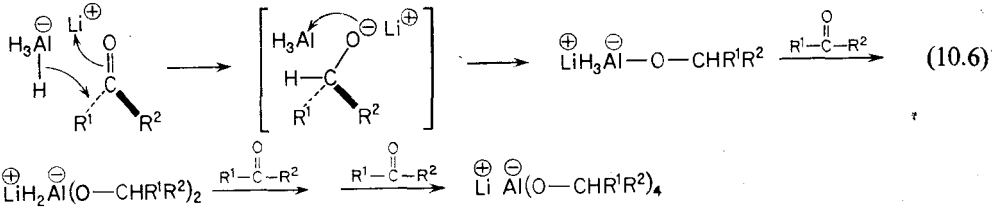
(10.5)

W obecności związków karbonylowych dysocjację ułatwiają następujące czynniki:

1) węgiel grupy karbonylowej, który jest silnym akceptorem nukleofilowym anionu wodorkowego;

2) tlen grupy karbonylowej, który może zastępować jon wodorkowy jako donor elektronów dla AlH_3.

Powyższe względy decydują o łatwości addycji glinowodorku litowego i podobnych mu związków do wiązania C=O, oraz determinują mechanizm tej reakcji:

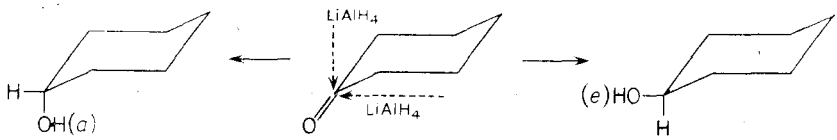


(10.6)

Addycja nukleofilowa jonu wodorkowego prowadzi do redukcji grupy karbonylowej. Właściwości redukujące posiadają również aniony, w których część atomów wodoru została zastąpiona resztami alkoksylowymi. Właściwości nukleofilowe pozostałych atomów wodoru w takich anionach są nieco różne od właściwości w anionie $AlH_4^{\ominus}$. W syntezie organicznej wykorzystuje się to do otrzymania całego szeregu zmodyfikowanych pochodnych glinowodorku litowego. Modyfikacje takie stosuje się w celu uzyskania pewnej selektywności działania lub stereoselektywności. Tak na przykład, gdy poddaje się redukcji związki karbonylowe zmodyfikowanymi wodorkami, zawierającymi w anionie reszty optycznie czynnych alkoholi, można osiągnąć stereoselektywność wyrażającą się w przewadze jednego z enancjomerów produktu reakcji [5].

Wpływ istniejącego centrum asymetrycznego na stereochemię powstającego nowego centrum chiralności w cząsteczce określany jest jako *indukcja asymetryczna*. Stereochemiczny przebieg przemiany acyklicznych ketonów, posiadających chiralny α-atom węgla w stosunku do grupy karbonylowej, określa *reguła Crama* [6]. W swoim pierwotnym sformułowaniu *reguła sterycznej kontroli indukcji asymetrycznej* dotyczyła związków nie posiadających grup polarnych związanych z karbonylem. Dla jej uzupełnienia sformułowano następnie inne reguły, uwzględniające wpływ grup polarnych [8, 9].

Stereochemiczny przebieg redukcji ketonów cyklicznych, a szczególnie pochodnych cykloheksanonu stanowi istotne zagadnienie w syntezie organicznej:

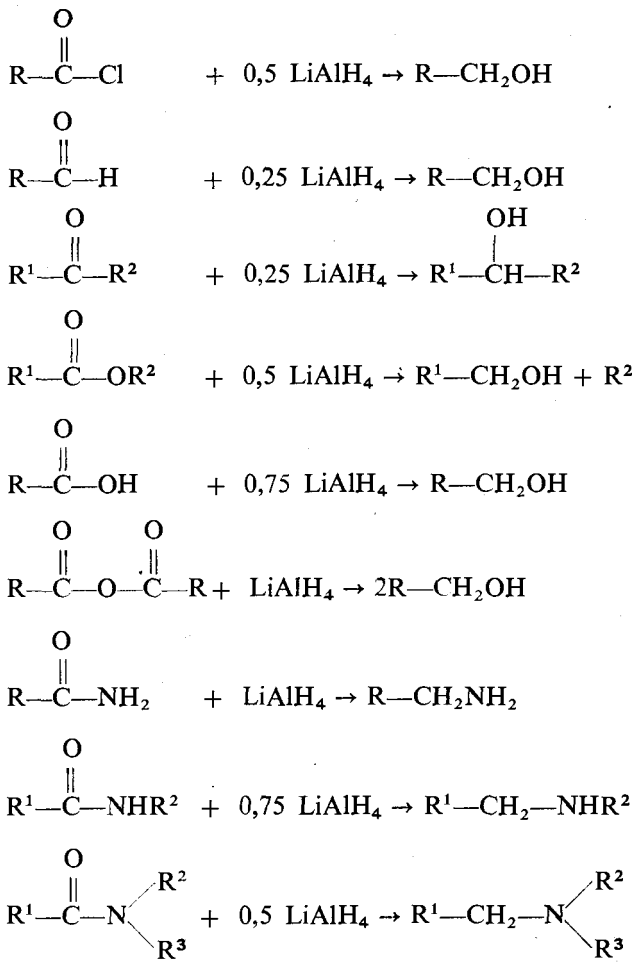


(10.7)

Przebieg procesu redukcji zależy od możliwości dostępu reagującego odczynnika z obu stron grupy karbonylowej. W przypadku, gdy związek nie posiada podstawników utrudniających dostęp z którejkolwiek strony, zwykle powstaje izomer trwalszy termodynamicznie z ekwatorialną grupą hydroksylową. Gdy natomiast w przyłączeniu z jednej ze stron staje na przeszkodzie zawada steryczna, wówczas powstaje w przewadze izomer, na tworzenie którego ma ona najmniejszy wpływ. Uwzględnić przy tym należy „efektywną objętość" odczynnika, zależną między innymi od procesów solwatacji, tj. od rozpuszczalnika. Eksperymentalnie ustalono przybliżony szereg „efektywnej objętości" różnych dawców nukleofilowego wodoru: $LiAlH_4$, $LiAlH(O\text{-}tert\text{-}butyl)_3$ < $NaBH_4$ < KBH_4 < < $LiAlH(OCH_3)_3$ [7].

Glinowodorek litowy jest jednym z najsilniejszych reduktorów wiązania C=O. Działaniu tego odczynnika ulegają wszystkie związki zawierające ugrupowanie karbonylowe, a łatwość redukcji jest w przybliżeniu proporcjonalna do aktywności tego ugrupowania.

Podobnie jak innym reakcjom addycji nukleofilowej do wiązania C=O, działaniu glinowodorku litowego towarzyszą procesy uboczne i wtórna redukcja. Tak na przykład podczas redukcji estrów czy laktonów, oprócz addycji jonu wodorkowego następuje rozerwanie wiązania C—O, chociaż redukcja amidów zazwyczaj nie prowadzi do rozpadu wiązania C—N. Niżej podano przykłady reakcji z $LiAlH_4$ kilku grup związków zawierających wiązanie karbonylowe (współczynniki liczbowe określają ilość moli cząsteczek $LiAlH_4$ przypadających na 1 mol cząsteczek związku karbonylowego):



(10.8)

Produkty przedstawionych przemian nie są oczywiście bezpośrednim wynikiem reakcji glinowodorku litowego ze związkiem karbonylowym, lecz powstają w procesie hydrolizy utworzonych pochodnych alkoksyglinowych (równ. 10.6). Obydwie te przemiany, tj. addycja do wiązania C=O i hydroliza utworzonego adduktu, eksperymentalnie stanowią jeden proces.

Warto pamiętać, że wiązanie etylenowe, zwykle odporne na działanie glinowodorku litowego, gdy jest sprzężone z grupą karbonylową może również ulegać redukcji.

Glinowodorek litowy jest odczynnikiem wymagającym w pracy eksperymentalnej specjalnych środków bezpieczeństwa, omówionych w rozdz. 1.

Reakcję glinowodorku litowego ze związkami karbonylowymi **10.2.1** przeprowadza się zwykle w roztworze, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Jako rozpuszczalniki najczęściej stosuje się etery, takie jak eter dietylowy, tetrahydrofuran czy eter dibutylowy. Reakcję przeważnie przeprowadza się w ten sposób, że poddawany redukcji związek wprowadza się w postaci roztworu eterowego powoli, i przy ciągłym mieszaniu eterowej zawiesiny glinowodorku litowego. Gdy związek jest trudno rozpuszczalny w eterze, można go wprowadzać do środowiska reakcji

przez ekstrakcję na gorąco parami rozpuszczalnika, w sposób kontrolowany i ciągły, np. przy użyciu „nasadki do jodowania" (nie stosuje się natomiast ekstraktora Soxhleta). Zazwyczaj do reakcji bierze się pewien nadmiar glinowodorku litowego. Nieprzereagowaną pozostałość odczynnika rozkłada się hydrolitycznie. W przypadku użycia większego nadmiaru rozkład można przeprowadzić w sposób łagodny, stosując octan etylu. Godne polecenia jest przeprowadzenie hydrolizy w taki sposób, aby wytworzone wodorotlenki miały postać zgranulowanego osadu, co umożliwia oddzielenie eterowego roztworu związku przez dekantację, oraz przemycie osadu porcją czystego eteru [10]. Szczegółowy opis postępowania w pracy z wodorkami metali podano w rozdz. 1.

Reakcje *borowodorku sodowego* ze związkami karbonylowymi przebiegają według dentycznego mechanizmu jak addycja nukleofilowa z użyciem glinowodorku litowego, przedstawiona równaniem 10.6. Rolę kationu litowego spełniać może proton polarnego protonowego rozpuszczalnika, np. alkoholu. Zmiana centralnego atomu w wodorku, z atomu glinu na atom boru, powoduje znacznie silniejsze związanie atomów wodoru. W związku z tym anion borowodorkowy może stanowić źródło nukleofilowego wodoru tylko dla bardzo aktywnych grup karbonylowych, występujących w ketonach, aldehydach czy też w chlorkach kwasowych.

Borowodorek sodowy jest słabszym odczynnikiem redukującym i o wiele bardziej selektywnym niż glinowodorek litowy. Stosując go można prowadzić wybiórczą redukcję wiązania C=O w obecności innych łatwo redukujących się ugrupowań, np. grupy nitrowej, bądź wiązania etylenowego sprzężonego z grupą karbonylową. Podobnie jak w przypadku glinowodorku litowego, zastąpienie części atomów wodoru w anionie borowodorkowym przez inne grupy powoduje zmianę selektywności działania. Na przykład zastąpienie jednego z atomów wodoru grupą CN powoduje wzrost selektywności otrzymanego w ten sposób zmodyfikowanego odczynnika [11]. Natomiast użycie mieszaniny borowodorku sodowego i silnego kwasu Lewisa, jak $AlCl_3$ czy BF_3, który zwiększa polaryzację wiązania C=O, umożliwia redukcję mniej aktywnych grup związków karbonylowych [12, 13].

Borowodorek sodowy o wiele trudniej niż glinowodorek litowy reaguje ze związkami zawierającymi czynny wodór. Można w przybliżeniu określić, że reaguje dopiero ze związkami wykazującymi kwasowość porównywalną z wodą, lub większą. Zmiana stężenia jonów wodorowych, wywołana dodaniem do wody roztworu wodorotlenku sodowego do stężenia 0,2 mola cząsteczek w 1 dm^3, nie powoduje zmiany stężenia borowodorku sodowego w ciągu wielu dni [14].

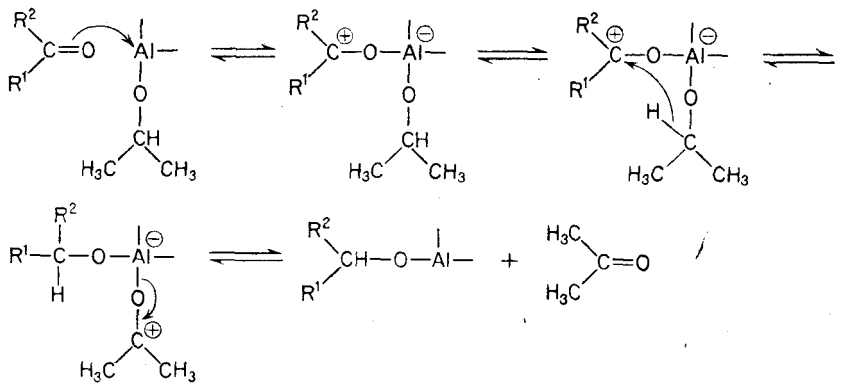
W związku z tym, reakcje redukcji związków karbonylowych przy użyciu borowodorku sodowego **10.2.2** można prowadzić bez specjalnych zabezpieczeń. Zazwyczaj jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol bądź, w przypadku gdy redukowany związek, np. chlorek kwasowy, może reagować z alkoholem, używa się eterów, np. eteru dimetylowego glikolu etylenowego (glim), eteru dimetylowego glikolu dietylowego (diglim), tetrahydrofuranu czy dioksanu.

Reakcję redukcji przeprowadza się z reguły w ten sposób, że do alkoholowego roztworu związku karbonylowego dodaje się powoli stały borowodorek sodowy lub też wkrapla jego roztwór. Czasami jednak, aby zmniejszyć do minimum reakcje uboczne mogące przebiegać pod wpływem alkalicznego środowiska reakcji, wskazane jest dodawanie związku karbonylowego do roztworu borowodorku sodowego.

Tworzące się w reakcji borowodorku z grupą karbonylową wiązanie C—O—B jest

o wiele trwalsze od wiazania C—O—Al i o ile hydroliza tego ostatniego przebiega bardzo łatwo, to powstające estry kwasu borowego są niekiedy dość trwałe.

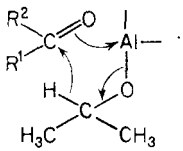
Szczególnym przypadkiem, w którym jon wodorkowy użyty jako nukleofil w reakcji redukcji grupy karbonylowej nie pochodzi z wodorków metali, jest reakcja z użyciem alkoholanu glinowego. Jon wodorkowy powstaje na skutek rozpadu heterolitycznego wiązania C—H. Dysocjacja nie jest samorzutna, lecz wymuszona przez silny akceptor elektronów. Akceptorem może być atom węgla silnie spolaryzowanego wiązania karbonylowego. Warunkiem koniecznym przeniesienia jonu wodorkowego, tj. aby atom węgla „pozwolił odebrać sobie" proton wraz z wiążącą parą elektronów, jest posiadanie przez taki atom węgla silnie elektronodawczego charakteru, czyli posiadanie przynajmniej częściowego ładunku ujemnego. Warunek ten jest spełniony w niewielu reakcjach organicznych. Jest jednak osiągany w odwracalnej reakcji utleniania–redukcji zachodzącej pod wpływem alkoholanów glinowych, najczęściej tri(2-propanolanu) glinowego:



(10.9)

W pierwszym etapie następuje przyłączenie tri(2-propanolanu) glinowego do karbonylowego atomu tlenu. Jest to możliwe dzięki temu, że alkoholany glinowe są kwasami Lewisa, a tlen grupy karbonylowej ma charakter zasadowy. W wytworzonym kompleksie następuje silna polaryzacja wiązania C=O i przesunięcie ładunku ujemnego na atom glinu, co powoduje wzrost elektronodawczego charakteru atomu węgla związanego z alkoksylowym atomem. W takich warunkach jest możliwe przeniesienie jonu wodorkowego z alkoholanu do silnie elektrofilowego atomu węgla związku karbonylowego.

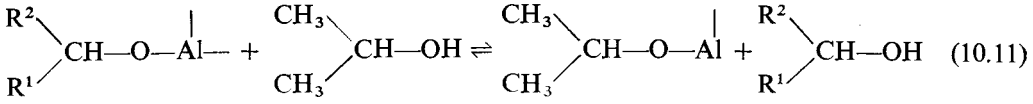
Równanie 10.9 nie oddaje w pełni rzeczywistego przebiegu reakcji, lecz pozwala ją lepiej zrozumieć. Omawiana reakcja może przebiegać jako proces jednoczesny poprzez cykliczny stan przejściowy:



(10.10)

W reakcjach tych (równ. 10.9 i 10.10) ustala się stan równowagi pomiędzy acetonem i alkoholanem glinowym powstałym z alkoholu tworzonego w reakcji. Zastosowanie 2-propanolu jako rozpuszczalnika, powodujące wymianę reszt alkoksylowych, może być

wykorzystane do przesunięcia w pożądanym kierunku równowagi reakcji redukcji związku karbonylowego:



(10.11)

W tym przypadku nie jest konieczne stosowanie nadmiaru, czy nawet stechiometrycznych ilości tri(2-propanolanu) glinowego. Do przeprowadzenia reakcji wystarczają ilości katalityczne.

Redukcja aldehydów i ketonów przy użyciu alkoholanów glinowych nosi nazwę *reakcji Meerweina–Ponndorfa–Verleya.*

Stan równowagi opisany równaniem 10.11 umożliwia również przeprowadzenie reakcji utleniania alkoholi pierwszo- i drugorzędowych do odpowiednich aldehydów lub ketonów. Taka przemiana nosi nazwę *utleniania Oppenauera.* W reakcji, jako utleniacz spełniający rolę akceptora jonów wodorkowych, zazwyczaj stosuje się nadmiar związku karbonylowego — acetonu, rzadziej cykloheksanonu. Dla ułatwienia wymiany wskazane jest w tym przypadku użycie tri(2-metylo-2-propanolanu) glinowego.

Redukcja Meerweina–Ponndorfa–Verleya **10.2.3** ma duże znaczenie w syntezie organicznej (szczególnie w syntezie złożonych wielofunkcyjnych produktów naturalnych). Przebiega ona z dobrą wydajnością w stosunkowo łagodnych warunkach i wykazuje dużą selektywność, podobnie jak redukcja przy użyciu borowodorku sodowego.

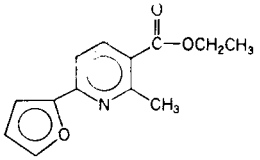
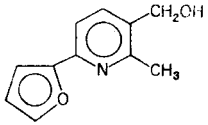
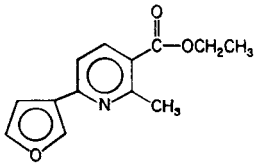
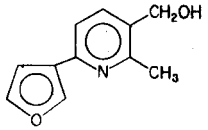
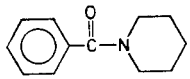
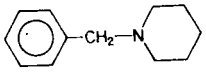
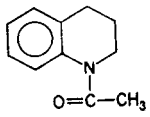
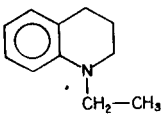
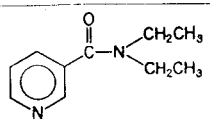
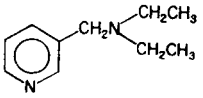
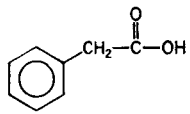
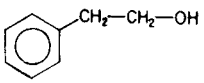
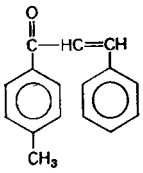
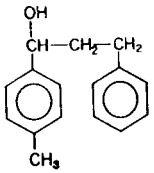
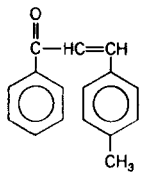
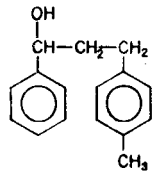
Praktycznie reakcję Meerweina–Ponndorfa–Verleya przeprowadza się w ten sposób, że poddawany redukcji aldehyd lub keton ogrzewa się z roztworem tri(2-propanolanu) glinowego w bezwodnym alkoholu izopropylowym, oddestylowując przy użyciu kolumny powstający aceton. Ten ostatni zabieg ma na celu całkowite przesunięcie równowagi reakcji (równ. 10.9) w pożądanym kierunku. Od dokładności usunięcia acetonu zależy wydajność procesu. Reakcję prowadzi się do czasu zaniku śladów acetonu, którego obecność wykrywa się za pomocą 2,4-dinitrofenylohydrazyny (patrz podrozdz. 2.9).

10.2.1. Redukcja związków karbonylowych za pomocą glinowodorku litowego

Reakcję (z zachowaniem odpowiednich środków ostrożności!) przeprowadza się w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, zaopatrzonej w mieszadło z uszczelnieniem rtęciowym i chłodnicą zwrotną.

Metoda A. Redukcja estrów. Do zawiesiny 0,07 mola cząsteczek glinowodorku litowego w 200 cm^3 absolutnego eteru dietylowego wkrapla się powoli, tak aby eter wrzał łagodnie, roztwór 0,1 mola cząsteczek estru w 70 cm^3 absolutnego eteru dietylowego. Po wkropleniu całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 3 h. Po ochłodzeniu dodaje się ostrożnie kolejno 60 cm^3 eteru dietylowego nasyconego wodą, 3 cm^3 wody, 3 cm^3 15%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 9 cm^3 wody. Następnie zawartość kolby miesza się energicznie przez 20–30 min do uzyskania jednolitego, mleczno zabarwionego osadu wodorotlenków. Po zdekantowaniu roztworu eterowego osad przemywa się dwukrotnie eterem (po 40 cm^3). Połączone wyciągi eterowe suszy się bezwodnym siarczanem magne-

Redukcja związków karbonylowych za pomocą glinowodorku litowego

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	—	84–85	97
 *3*	A	 *4*	—	78–79	100
 *5*	B	 *6*	121–122/20	—	95
 *7*	B	 *8*	130–132/20	—	90
 *9*	B	 *10*	108–110/20	—	85
 *11*	C	 *12*	110–112/24	—	90
 *13*	D	 *14*	—	28–30	95
 *15*	D	 *16*	—	53–55	95

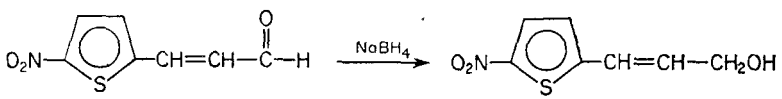
zowym i oddestylowuje eter. Otrzymany krystaliczny alkohol jest zwykle dostatecznie czysty; w razie potrzeby można go przekrystalizować z eteru dietylowego (tab. 10.2).

Metoda B. Redukcja N, N-dipodstawionych amidów [10]. Do zawiesiny 0,033 mola cząsteczek glinowodorku litowego w 100 cm^3 absolutnego eteru dietylowego wkrapla się powoli roztwór 0,05 mola cząsteczek amidu w 150 cm^3 absolutnego eteru. Dalej postępuje się podobnie jak w metodzie A. Połączone wyciągi eterowe wytrząsa się z 10%-owym kwasem solnym† (20–30 cm^3) i rozdziela warstwy. Wodną warstwę kwaśną zawierającą chlorowodorek aminy przemywa się dodatkowo niewielką porcją eteru i alkalizuje silnie 15%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Wydzieloną aminę ekstrahuje się eterem (3×50 cm^3) i po wysuszeniu bezwodnym węglanem potasowym oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.2).

Metoda C. Redukcja kwasów karboksylowych [15]. Do zawiesiny 0,125 mola cząsteczek glinowodorku litowego w 180 cm^3 absolutnego eteru dietylowego wkrapla się powoli, tak aby eter łagodnie wrzał, roztwór 0,1 mola cząsteczek kwasu karboksylowego w 180 cm^3 eteru. Następnie postępuje się jak w metodzie A, zwiększając dwukrotnie ilość wody, eteru i wodorotlenku sodowego, dodawanych podczas hydrolizy. Pozostałość po oddestylowaniu eteru zawierającą alkohol poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.2).

Metoda D. Redukcja związków trudno rozpuszczalnych w eterze na przykładzie α,β-nienasyconych ketonów. Między kolbą, zawierającą zawiesinę 0,07 mola cząsteczek glinowodorku litowego w 100–150 cm^3 absolutnego eteru dietylowego, a chłodnicą zwrotną umieszcza się „nasadkę do jodowania" (lub podobne urządzenie do ciągłej, kontrolowanej ekstrakcji na gorąco). Do nasadki wprowadza się 0,1 mola cząsteczek trudno rozpuszczalnego związku karbonylowego, który jest wymywany przez skraplające się pary eteru podczas ogrzewania kolby. Szybkość wprowadzania związku karbonylowego reguluje się tak, aby reakcja nie przebiegała zbyt gwałtownie. Po rozpuszczeniu wprowadzanej substancji ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia jeszcze przez 1 h i pozostawia w temperaturze pokojowej na kilka godzin, najlepiej na noc. Następnie ostrożnie rozkłada się nadmiar nieprzereagowanego glinowodorku litowego mokrym eterem i wodą. Utworzony osad wodorotlenków rozpuszcza się przez dodanie 5%-owego wodnego roztworu kwasu siarkowego. Oddziela się warstwę organiczną, a wodną ekstrahuje dwukrotnie eterem (po 50 cm^3). Połączone wyciągi eterowe suszy się bezwodnym węglanem potasowym i oddestylowuje eter (resztki eteru usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, na wrzącej łaźni wodnej). Pozostałość stanowi krystaliczny alkohol, który w razie potrzeby można oczyścić przez krystalizację z eteru naftowego (tab. 10.2).

10.2.2. Selektywna redukcja grupy karbonylowej β-(5-nitro-2-tienylo)-akroleiny przy użyciu borowodorku sodowego [16]



(10.12)

† Operacji „kwas–zasada" nie przeprowadza się dla amin bardzo dobrze rozpuszczalnych w wodzie.

Rozpuszcza się na gorąco 0,016 mola cząsteczek β-(5-nitro-2-tienylo)-akroleiny w 250 cm^3 95%-owego alkoholu etylowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się w temp. 50°C roztwór 0,006 mola cząsteczek borowodorku sodowego w 10 cm^3 etanolu. Następnie mieszaninę chłodzi się w wodzie i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po upływie 3 h odsącza się niewielką ilość utworzonego osadu, a przesącz zakwasza kwasem solnym aż do zmiany barwy z fioletowoczerwonej na jasnobrązową. Otrzymany roztwór oczyszcza się przez ogrzanie z niewielką ilością węgla aktywnego, sączy i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, na łaźni wodnej o niezbyt wysokiej temperaturze. Zatężony produkt rozpuszcza się w chloroformie, przemywa wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po ponownym oczyszczeniu węglem aktywnym powoli oddestylowuje się większość chloroformu. Z zatężonego roztworu krystalizuje alkohol 3-(5-nitro-2-tienylo)-allilowy w postaci jasnożółtych igieł o t.t. 78–80°C; wydajność 40%.

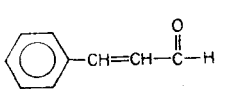
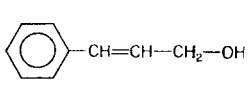
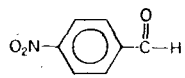
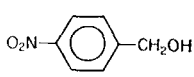
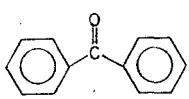
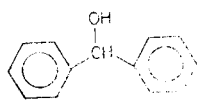
10.2.3. Otrzymywanie alkoholi przez redukcję aldehydów i ketonów (metoda Meerweina–Ponndorfa–Verleya)

Przygotowuje się zestaw do destylacji frakcjonowanej z długim (60–70 cm) deflegmatorem Vigreux lub z inną sprawną kolumną.

W kolbie destylacyjnej umieszcza się roztwór 0,1 mola cząsteczek tri(2-propanolanu) glinowego w 100 cm^3 bezwodnego alkoholu izopropylowego i 0,1 mola cząsteczek związku karbonylowego. Ogrzewając mieszaninę oddestylowuje się wraz z 2-propanolem powstający w reakcji aceton. Destylację prowadzi się z taką szybkością, aby ilość destylatu nie przekraczała 3–5 kropli na minutę. Koniec reakcji poznaje się po zaniku śladów acetonu w destylacie (ujemna próba z 2,4-dinitrofenylohydrazyną). Po zakończeniu reakcji większość 2-propanolu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Po ochłodzeniu pozostałość hydrolizuje się cztero- lub pięciomolowym roztworem kwasu solnego i ekstrahuje eterem

Tabela 10.3

Otrzymywanie alkoholi przez redukcję aldehydów i ketonów metodą Meerweina–Ponndorfa–Verleya

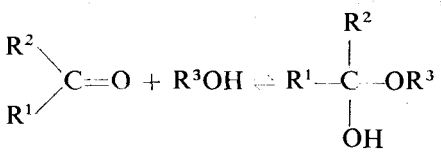
Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	139–140/19	33–34	75
 *3*	 *4*	—	92–93 (woda)	90
 *5*	 *6*	—	67–69 (benzen–eter naftowy)	95

lub benzenem (3×50–70 cm^3). Warstwę organiczną po przemyciu niewielką ilością wody suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość destyluje się lub krystalizuje (tab. 10.3).

10.3. ADDYCJA NUKLEOFILOWA. NUKLEOFILE Z ATOMEM TLENU

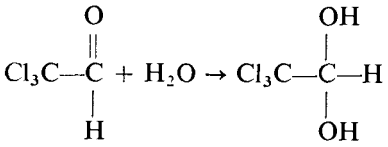
Aniony alkoholanowe wykazują znaczną aktywność w reakcjach addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej. Atom tlenu karbonylowego może także występować jako nukleofil powodując polimeryzację bardziej aktywnych związków karbonylowych, do których należy zaliczyć niższe homologi aldehydów.

Produktem przyłączenia alkoholu do grupy karbonylowej aldehydu lub ketonu jest hemiacetal:



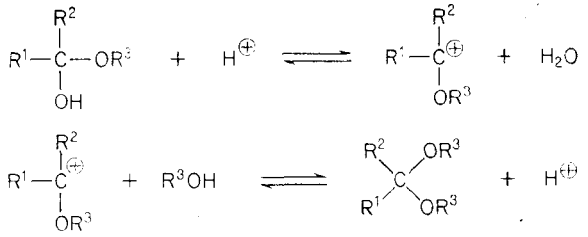
(10.13)

Równowaga przesunięta jest na ogół w kierunku związków wyjściowych, i to tym bardziej, im mniej reaktywny jest związek karbonylowy, tj. im mniejszy jest elektronobiorczy charakter karbonylowego atomu węgla. Podobnie przebiega reakcja z wodą ($R^3 = H$). W roztworach wodnych bardziej aktywne aldehydy istnieją częściowo w postaci hydratów, a produkt przyłączenia wody do aldehydu trichlorooctowego — hydrat chloralu — jest jednym z nielicznych przykładów trwałego 1,1-diolu:



(10.14)

W obecności katalizatora kwasowego reakcja związku karbonylowego z alkoholem nie kończy się na utworzeniu hemiacetalu, lecz przebiega dalej z wydzieleniem wody [17] i powstaniem acetalu:



(10.15)

Reakcje przedstawione równaniami 10.13 i 10.15 przebiegają najłatwiej z alkoholami pierwszorzędowymi, najtrudniej zaś z trzeciorzędowymi. Reaktywność związków karbonylowych maleje w następującej kolejności: aldehyd mrówkowy > aldehydy alifatyczne >

> α,β-nienasycone aldehydy > aldehydy aromatyczne > ketony. Ketony przechodzą jednak stosunkowo łatwo w cykliczne acetale w reakcji z 1,2- lub 1,3-diolami.

Jako katalizatory reakcji tworzenia acetali (równ. 10.15) stosuje się chlorowodór, kwas *p*-toluenosulfonowy, chlorek lub azotan amonowy, a nawet chlorek wapniowy [18]. Tylko dla reakcji aldehydów z alkoholami pierwszorzędowymi równowaga reakcji w obecności bezwodnych kwasów mineralnych jest przesunięta w dostatecznym stopniu w stronę produktu, chociaż i w tym przypadku wskazane jest, a w niektórych konieczne, przesunięcie równowagi w kierunku acetalu przez usuwanie powstającej wody. Można to osiągnąć przez destylację azeotropową (podrozdz. 9.10 — otrzymywanie estrów) lub w reakcji chemicznej. Wodę wiąże się chemicznie przez dodanie do mieszaniny reakcyjnej substancji łatwo hydrolizujących, jak ortomrówczan trietylu, siarczan dimetylu lub estry kwasu ortokrzemowego.

10.3.1. Otrzymywanie acetali w reakcji ketonów lub aldehydów z alkoholami

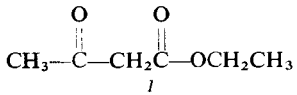
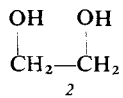
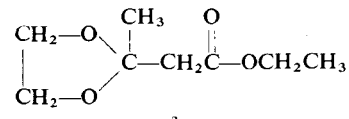
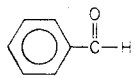
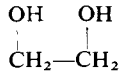
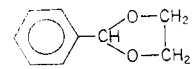
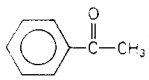
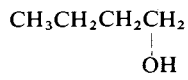
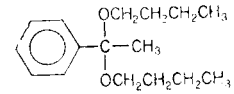
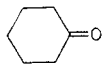
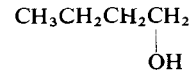
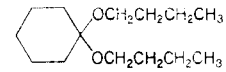
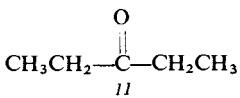
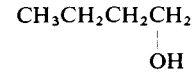
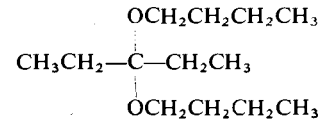
Metoda A (z użyciem nasadki azeotropowej) [19]. Mieszaninę 0,2 mola cząsteczek związku karbonylowego, 0,22 mola cząsteczek glikolu etylenowego, kilku miligramów kwasu *d*-toluenosulfonowego i 50 cm^3 benzenu ogrzewa się w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę azeotropową aż do zakończenia wydzielania się wody. Następnie roztwór poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem zbierając frakcję czystego acetalu (tab. 10.4).

Metoda B (przy użyciu ortomrówczanu trietylu jako środka wiążącego wodę) [20]. Przygotowuje się aparaturę do destylacji frakcjonowanej (ze sprawną kolumną) i zabezpiecza przed dostępem wilgoci. W kolbie umieszcza się mieszaninę 0,3 mola cząsteczek ortomrówczanu trietylu, 0,25 mola cząsteczek związku karbonylowego, 0,002 mola cząsteczek kwasu *p*-toluenosulfonowego i 1,5 mola cząsteczek alkoholu. Ogrzewając, oddestylowuje się powstający mrówczan etylu i alkohol etylowy. Destylację prowadzi się do całkowitego usunięcia mrówczanu i alkoholu, co poznaje się po wzroście temperatury destylujących par. Następnie roztwór chłodzi się i alkalizuje kilkoma kroplami roztworu alkoholanu sodowego, sporządzonego z użytego do reakcji alkoholu. Następnie organiczny roztwór przemywa się trzy razy wodą (po 50 cm^3), suszy bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.4).

10.4. ADDYCJA NUKLEOFILOWA. NUKLEOFILE Z ATOMEM AZOTU

Zarówno zasadowość jak i nukleofilowość trójwartościowego atomu azotu w połączeniach organicznych jest większa od zasadowości i nukleofilowości atomu tlenu. Z wyjątkiem trzeciorzędowych amin, zasadowe związki azotowe stosunkowo łatwo ulegają addycji do wiązania C=O. Poza reakcjami przedstawionymi równaniem 10.3, charakterystyczna dla tych związków jest przemiana przebiegająca z wydzieleniem wody. Taki przebieg odpowiada reakcjom aldehydów i ketonów z aminami pierwszorzędowymi (równ. 10.16),

Otrzymywanie acetali

Substraty		Metoda	Produkt		
związek karbonylowy	alkohol		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	**A**	 *3*	100–102/24	85
 *4*	 *2*	**A**	 *5*	110–111/20	90
 *6*	 *7*	**B**	 *8*	84–85/0,4	50
 *9*	 *7*	**B**	 *10*	118–120/13	90
 *11*	 *7*	**B**	 *12*	72–74/2	85

z hydrazyną (równ. 10.17), z pochodnymi hydrazyny (równ. 10.18 i 10.19) i z hydroksyloaminą (równ. 10.20).

$$>C{=}O + H_2N{-}R \rightarrow H_2O + >C{=}N{-}R \qquad (10.16)$$

związki azometinowe
(zasady Schiffa)

$$>C{=}O + H_2N{-}NH_2 \rightarrow H_2O + >C{=}N{-}NH_2 \qquad (10.17)$$

hydrazony

$$>C{=}O + H_2N{-}NH{-}C_6H_5 \rightarrow H_2O + >C{=}N{-}NH{-}C_6H_5 \qquad (10.18)$$

fenylohydrazony

$$>C{=}O + H_2N{-}NH{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}NH_2 \rightarrow H_2O + >C{=}N{-}NH{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}NH_2 \qquad (10.19)$$

semikarbazony

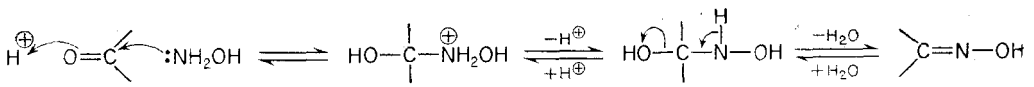
$$>C{=}O + H_2N{-}OH \rightarrow H_2O + >C{=}N{-}OH \qquad (10.20)$$

oksymy

Reakcje przedstawione równaniami 10.19 i 10.20 są na tyle charakterystyczne dla aldehydów i ketonów, że znalazły szerokie zastosowanie w analitycznej chemii organicznej do wykrywania i identyfikacji tych związków (patrz podrozdz. 2.9).

Nieco inaczej przebiega reakcja z amoniakiem. W tym przypadku powstające iminy $>C{=}NH$, podobnie jak pochodne azometinowe niższych aldehydów i ketonów, są tak reaktywne, że ulegają samorzutnej polimeryzacji, najczęściej do cyklicznych trimerów [21]. Powstająca w reakcji amoniaku z aldehydem mrówkowym heksametylenotetramina, zwana *urotropiną*, jest bardziej złożonym trójcyklicznym związkiem o budowie adamantanu.

Niektóre reakcje (równ. 10.16–10.20) znalazły zastosowanie w preparatyce i syntezie organicznej. Na przykład oksymy (równ. 10.20) stanowią związki wyjściowe do otrzymywania amin pierwszorzędowych oraz są wykorzystywane w przegrupowaniu Beckmanna. Działanie hydroksyloaminy na grupę karbonylową aldehydu lub ketonu (równ. 10.20) przebiega według mechanizmu typowego dla reakcji z atomem azotu jako nukleofilem. Podobny mechanizm odpowiada reakcjom przedstawionym równaniami 10.16–10.20. W pierwszym etapie reakcji następuje addycja atomu azotu do elektrofiłowego atomu węgla grupy karbonylowej. Przyłączenie przebiega jeszcze łatwiej po sprotonowaniu tlenu karbonylowego:



(10.21)

Wytworzony addukt ulega stabilizacji tracąc wodę w reakcji zbliżonej do β-eliminacji i przechodzi w oksym.

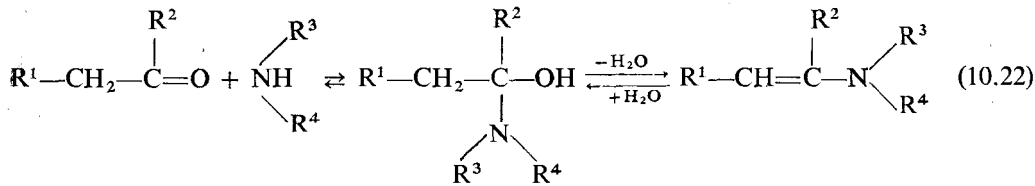
Reakcja przedstawiona równaniem 10.21 jest katalizowana przez kwasy i jej szybkość zależy od stężenia kwasu, z tym, że optymalna szybkość przemiany następuje przy określonym pH roztworu. Zwiększenie stężenia jonów wodorowych sprzyja protonowaniu tlenu karbonylowego i może przyspieszać utratę wody przez addukt, ale równocześnie wpływa na zmniejszenie stężenia zasadowego związku azotu, a tym samym zmniejsza szybkość reakcji tworzenia adduktu. Dlatego też zbyt duże stężenie kwasu hamuje reakcje otrzymywania oksymów, jak i większość reakcji przedstawionych równaniami 10.16–10.20.

W związku z tym oksymy otrzymuje się albo w roztworze buforowanym (najczęściej octanem sodowym), albo w obecności czynnika wiążącego kwas powstający z chlorowodorku hydroksyloaminy. (W laboratorium zwykle nie używa się wolnej hydroksyloaminy, lecz jej sole, chlorowodorek lub siarczan.) Temperatura i czas trwania reakcji zależy od aktywności związku karbonylowego.

Nie istnieją proste reguły pozwalające na określenie warunków stereospecyficznego przebiegu omawianych reakcji. Należy liczyć się z możliwością otrzymania mieszaniny izomerów *E* i *Z*, co zwykle przejawia się nieostrą temperaturą topnienia produktu. W pewnych przypadkach możliwe jest stereoselektywne przeprowadzenie reakcji. Przykładem może być otrzymanie (*E*)-oksymu furoaldehydu **10.4.2** i jego izomeru *Z* **10.4.3.**

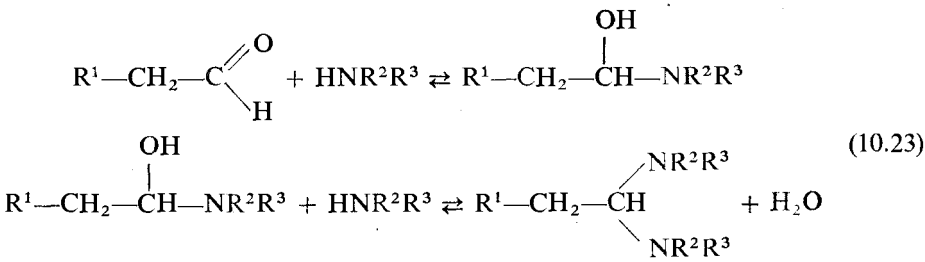
W preparatyce i w syntezie organicznej szeroko wykorzystywana jest reakcja drugorzędowych amin z aldehydami i ketonami. Produktami reakcji są α,β-nienasycone aminy, zwane *enaminami.* Dowodem zainteresowania tą klasą związków jest opracowanie monografii enamin [22].

Enaminy tworzą się w wyniku odwodnienia α-aminoalkoholi, przejściowo powstających w reakcji addycji drugorzędowych amin do wiązania karbonylowego:

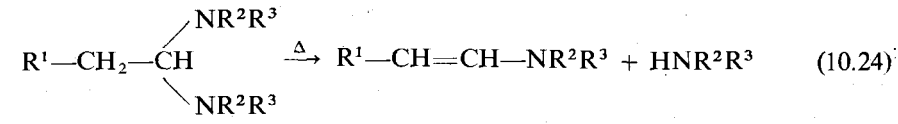


(10.22)

W przypadku aldehydów reakcja (równ. 10.22) może przebiegać równolegle z powstawaniem aminali (równ. 10.23), które z kolei można przeprowadzić w enaminy (równ. 10.24):

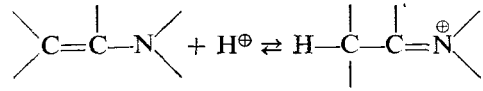


(10.23)



(10.24)

W rozpuszczalnikach protonowych enaminy istnieją w równowadze z formą iminiową:



(10.25)

Enaminy są zwykle silniejszymi zasadami od amin nasyconych; w formie iminiowej tworzą sole.

Zainteresowanie enaminami doprowadziło do opracowania szeregu preparatywnych metod ich otrzymywania.

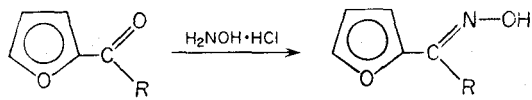
Podstawową reakcję addycji drugorzędowej aminy do grupy karbonylowej (równ. 10.22) przeprowadza się zwykle wobec katalizatorów kwasowych, chociaż możliwe jest prowadzenie reakcji wobec zasad, a nawet bez udziału katalizatora. Łatwość reakcji zależy w szerokich granicach od budowy związku karbonylowego i użytej aminy. Zazwyczaj stosuje się dimetyloaminę, pirolidynę lub piperydynę. Temperatura reakcji, w zależności od substratów, waha się w granicach 0–200°C. Wzrost wydajności można osiągnąć przez usuwanie powstającej wody. Praktycznie stosowane i godne polecenia są dwie ogólne metody usuwania wody. Pierwsza polega na azeotropowym usuwaniu wody przy użyciu nasadki azeotropowej **10.4.4**, druga — na wiązaniu jej przez sita molekularne.

Dla trudniej reagujących amin i związków karbonylowych można stosować tetrachlorek tytanu [23] lub N-podstawione pochodne amin, np. pochodne N-borowe [24], N-arsenowe [25], czy też aminy silylowane [26]. Przy użyciu tych związków w reakcji nie powstaje woda i addycja do grupy karbonylowej następuje na innej drodze.

Gdy enamina jest stabilizowana przez sprzężenie, np. z grupą karbonylową estru, wówczas nawet reakcja z amoniakiem prowadzi do trwałych produktów monomerycznych. Przykładem może być synteza 3-aminokrotonianiu etylu z acetylooctanu etylu i amoniaku **10.4.5.** Możliwe jest również bezpośrednie otrzymywanie soli iminiowych w reakcji związków karbonylowych z solami drugorzędowych amin **10.4.6.** Najlepsze wyniki osiąga się stosując nadchlorany amin [27].

Reakcje nukleofilowej addycji związków azotowych do grupy karbonylowej są szeroko stosowane do syntezy związków heterocyklicznych zawierających azot. Przykładem może być synteza pochodnej kwasu nikotynowego **10.4.7.**

10.4.1. Otrzymywanie oksymów w reakcji alkilofuryloketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy [28]

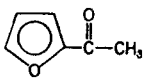
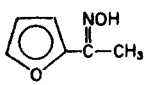
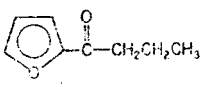
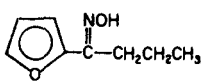
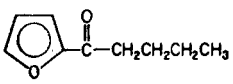
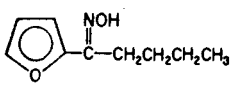


(10.26)

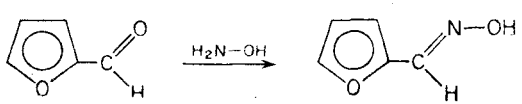
Do roztworu 0,1 mola cząsteczek alkilofuryloketonu w 50 cm^3 95%-owego alkoholu etylowego dodaje się wodny roztwór 0,2 mola cząsteczek chlorowodorku hydroksyloaminy i 0,2 mola cząsteczek węglanu potasowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 3 h. Następnie oddestylowuje się alkohol, a pozostałość ekstrahuje eterem (3×50 cm^3). Po wysuszeniu ekstraktu bezwodnym siarczanem magnezowym eter usuwa się przez destylację, a surowy produkt oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny woda–alkohol lub przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.5).

Tabela 10.5

Otrzymywanie oksymów w reakcji alkilofuryloketonów z chlorowodorkiem hydroksyloaminy

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	—	94–95	90
 *3*	 *4*	119–120/13	—	90
 *5*	 *6*	131–132/13	—	85

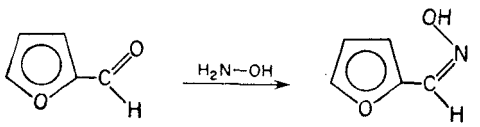
10.4.2. Otrzymywanie (*E*)-oksymu furoaldehydu [29]



(10.27)

Do 0,14 mola cząsteczek chlorowodorku hydroksyloaminy i 0,14 mola cząsteczek krystalicznego octanu sodowego dodaje się 80 cm^3 alkoholu metylowego i taką ilość wody, aby otrzymać jednorodny roztwór. Mieszając, dodaje się 0,12 mola cząsteczek furoaldehydu i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po upływie 24 h odsącza się wytworzony osad chlorku sodowego, a roztwór zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 30 cm^3. Zagęszczoną mieszaninę poreakcyjną wylewa się do 70 cm^3 wody. Wytrącony oksym odsącza się i krystalizuje trzykrotnie z 10%-owego roztworu wodnego alkoholu z niewielkim dodatkiem węgla aktywnego. (*E*)-Oksym furoaldehydu o t.t. 91–92°C otrzymuje się z wydajnością prawie ilościową.

10.4.3. Otrzymywanie (Z)-oksymu furoaldehydu [29]



(10.28)

Do ochłodzonego roztworu 0,35 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego i 0,17 mola cząsteczek chlorowodorku hydroksyloaminy w 45 cm^3 wody wkrapla się, mieszając, 0,14 mola cząsteczek furoaldehydu. Po upływie 1 h roztwór sączy się i chłodząc go mieszaniną oziębiającą dodaje powoli, energicznie mieszając, niewielki nadmiar ochłodzonego nasyconego roztworu chlorku amonowego. Odsącza się wytworzony krystaliczny osad i po przemyciu niewielką ilością zimnej wody suszy na powietrzu. Otrzymuje się 11,4 g surowego oksymu o t.t. 51–64°C. Po trzykrotnej krystalizacji z mieszaniny benzen–eter naftowy otrzymuje się czysty (Z)-oksym furoaldehydu o t.t. 75–76°C; wydajność około 25%.

10.4.4. Otrzymywanie enamin przez działanie drugorzędowych amin na związki karbonylowe

Metoda A [30]. Reakcję prowadzi się w atmosferze azotu. Do roztworu 1 mola cząsteczek cyklicznego ketonu w 400 cm^3 benzenu dodaje się 1,05 mola cząsteczek pirolidyny i kilka miligramów kwasu *p*-toluenosulfonowego. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia, w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę azeotropową, aż do zaprzestania wydzielania się wody (3–20 h). Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się benzen, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.6).

Metoda B. Do roztworu 1 mola cząsteczek acetylooctanu etylu w 300 m^3 benzenu dodaje się powoli 1 mol cząsteczek drugorzędowej aminy i całość pozostawia w temperaturze pokojowej na 2 h, a następnie ogrzewa w temperaturze wrzenia, w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę azeotropową, aż do zaprzestania wydzielania się wody. Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się benzen, a produkt destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.6).

10.4.5. Otrzymywanie 3-aminokrotonianu etylu w reakcji acetylooctanu etylu z amoniakiem [31]

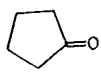
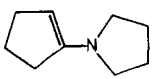
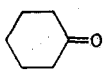
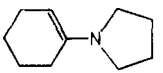
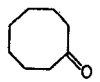
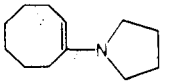
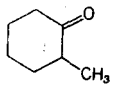
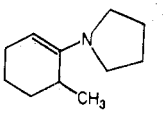
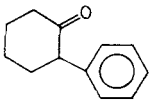
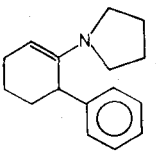
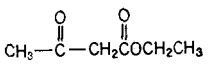
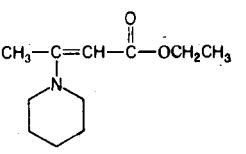
(10.29)

Mieszając, nasyca się 1 mol cząsteczek acetylooctanu etylu gazowym, suchym amoniakiem. Stały, dość silny strumień suchego amoniaku najwygodniej jest wytwarzać przez powolne wrzenie ciekłego amoniaku (osuszonego przez dodanie sodu, do pojawienia się

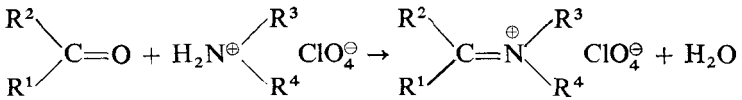
intensywnie niebieskiego zabarwienia). Strumień otrzymywany przez ogrzewanie kolby z ciekłym amoniakiem powietrzem o temperaturze pokojowej jest zwykle dostatecznie silny (bez stosowania dodatkowego źródła ciepła). Reakcja acetylooctanu etylu z amoniakiem jest lekko egzotermiczna i temperatura mieszaniny powoli wzrasta. Chłodząc w razie potrzeby, utrzymuje się temperaturę między 35–40°C. Zakończenie reakcji poznaje się po spadku temperatury, co następuje zwykle po około 5 h (czas ten zależy od intensywności mieszania i intensywności strumienia amoniaku). Następnie przerywa się nasycanie, a do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 200 cm^3 eteru lub benzenu, oddziela wodę i warstwę organiczną suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika surowy 3-aminokrotonian etylu oczyszcza się przez destylację frakcjonowaną pod zmniejszonym ciśnieniem; t. wrz. 91–93°C/12 hPa, t.t. 20–21°C lub 33–34°C (istnieją dwie odmiany krystaliczne), wydajność 90%.

Tabela 10.6

Otrzymywanie enamin przez działanie drugorzędowych amin na związki karbonylowe

Substraty		Metoda	Produkt		
związek karbonylowy	amina		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	*2*	A	 *3*	85–86/13	75
 *4*	*2*	A	 *5*	92–93/7	90
 *6*	*2*	A	 *7*	113–114/7	60
 *8*	*2*	A	 *9*	91–92/7	50
 *10*	*2*	A	 *11*	125–126/0,007	70
 *12*	*13*	B	 *14*	154–156/8	80

10.4.6. Otrzymywanie soli iminiowych w reakcji aldehydów i ketonów z nadchloranami drugorzędowych amin [27]

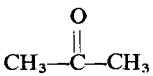
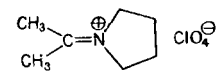
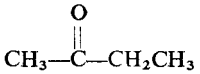
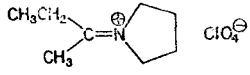
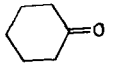
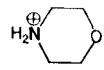
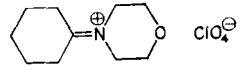
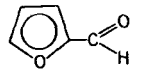
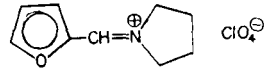
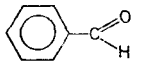
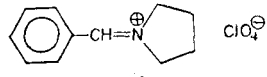


(10.30)

Metoda A. Do 0,1 mola cząsteczek nadchloranu aminy dodaje się 0,2 mola cząsteczek bezwodnego aldehydu lub ketonu†. Zazwyczaj sól szybko rozpuszcza się a mieszanina nieco rozgrzewa i produkt zaczyna krystalizować. Jeżeli to nie następuje, można lekko ogrzać i zapoczątkować reakcję przez dodanie kilku kropli trzeciorzędowej aminy — pirydyny lub trietyloaminy. Po zakończeniu reakcji produkt przemywa się eterem i rekrystalizuje z etanolu lub 2-propanolu (tab. 10.7).

Tabela 10.7

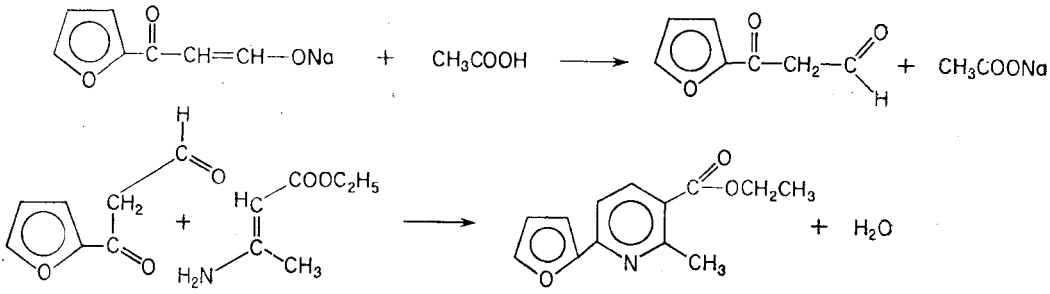
Otrzymywanie soli iminiowych w reakcji aldehydów i ketonów z nadchloranami drugorzędowych amin

Substraty		Metoda	Produkt		
związek karbonylowy	nadchloran		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	*2*	A	 *3*	232–233	95
 *4*	*2*	A	 *5*	214–216	85
 *6*	 *7*	B	 *8*	237–239	95
 *9*	*2*	A	 *10*	99–100	80
 *11*	*2*	B	 *12*	156–159	90

Metoda B. Do 0,1 mola cząsteczek nadchloranu drugorzędowej aminy dodaje się 0,2 mola cząsteczek aldehydu lub ketonu oraz kilka kropli wolnej aminy. Gdy reakcja nie rozpoczyna się, dodaje się 200 cm^3 benzenu i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia, w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę azeotropową, aż do zaprzestania wydzielania się wody (ok. 12 h). Wskazane jest mieszanie. Następnie odsączony osad przemywa się eterem i krystalizuje z mieszaniny acetonitryl–eter (tab. 10.7).

† Reakcję można przeprowadzić w roztworze etanolowym.

10.4.7. Otrzymywanie estru etylowego kwasu 6-(2-furylo)-2-metylonikotynowego



(10.31)

Do roztworu 0,3 mola cząsteczek 3-aminokrotonianu etylu i 0,3 mola cząsteczek kwasu octowego w 500 cm^3 benzenu, mieszając, dodaje się powoli sól sodową enolu aldehydu 2-furoilooctowego, świeżo otrzymaną z 0,3 mola cząsteczek 2-acetylofuranu **10.5.16**. Następnie całość miesza się przez 0,5 h, odsącza wytworzony octan sodowy i przemywa go dwukrotnie benzenem (po 100 cm^3). Połączone przesącze benzenowe zatęża się do objętości około 200 cm^3 i ogrzewa w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę azeotropową do zaprzestania wydzielania się wody (8–9 h). Mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. 6-(2-Furylo)-2-metylonikotynian etylu o t.wrz. 111–112°C/ /0,05 hPa i t.t. 40–41°C otrzymuje się z wydajnością 35%. Do krystalizacji stosuje się *n*-heksan.

10.5. ADDYCJA NUKLEOFILOWA. NUKLEOFILE Z ATOMEM WĘGLA. REAKCJE KONDENSACJI

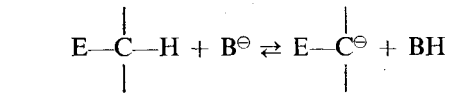
Reakcje przebiegające poprzez nukleofilowe przyłączenie atomu węgla do grupy karbonylowej, z powstaniem nowego wiązania C—C, noszą tradycyjną nazwę kondensacji, nawet wtedy, gdy nie następuje wydzielenie żadnego innego produktu (zjawisko typowe dla polimeryzacji). Takie przemiany są podstawą metod stosowanych w syntezie organicznej do budowy szkieletu węglowego cząsteczki.

Aby atom węgla miał dostateczne właściwości nukleofilowe, musi posiadać przynajmniej częściowy ładunek ujemny. Bardzo silny charakter nukleofilowy wykazują karboaniony.

Istnieją dwa zasadnicze sposoby przeprowadzenia addycji nukleofilowego atomu węgla do grupy karbonylowej. Pierwszy z nich polega na wstępnym otrzymaniu związku posiadającego atom węgla o silnie nukleofilowym charakterze i kolejnym przeprowadzeniu reakcji przyłączenia do wiązania C=O. Związkami zwykle stosowanymi w tym celu są połączenia metaloorganiczne o dostatecznie spolaryzowanym wiązaniu węgiel–metal. Reakcji tego typu nie nazywa się kondensacją (patrz rozdz. 8). Drugi sposób polega na otrzymywaniu połączeń z dostatecznie nukleofilowym atomem węgla w trakcie reakcji addycji (reakcje kondensacji).

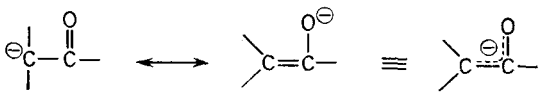
W reakcjach kondensacji źródłem nukleofilowego atomu węgla są związki, w których

wiązanie C—H posiada względnie dużą łatwość rozpadu na proton i karboanion. Taki kwasowy charakter mają atomy wodoru przy α-atomie węgla w stosunku do silnie elektronobiorczej grupy E, takiej jak: C=O, C≡N, $-NO_2$ itp. Reakcja tworzenia karboanionu przebiega z udziałem zasady $B^{\ominus}$.



(10.32)

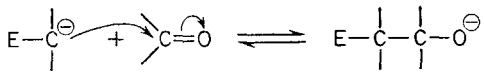
Równanie 10.32 przedstawia proces tworzenia karboanionu w sposób uproszczony. Gdy grupą E jest grupa karbonylowa (przypadek często spotykany w reakcjach kondensacji), powstaje typowy jon dwubiegunowy, posiadający dwa nukleofilowe centra — na atomie węgla i atomie tlenu.



(10.33)

Przyłączenie czynnika elektrofilowego może następować zarówno do atomu węgla, jak i do atomu tlenu. Gdy czynnikiem elektrofilowym jest proton, powstają dwie formy tautometryczne: forma ketonowa i enolowa, pozostające w stanie równowagi. Gdy czynnikiem elektrofilowym jest grupa alkilowa lub acylowa, tworzą się trwałe produkty O- i C-alkilowania lub acylowania. O kierunku reakcji decydują warunki jej przeprowadzenia. Użyty czynnik elektrofilowy oraz rozpuszczalnik i związana z nim solwatacja anionu mają wpływ na przebieg reakcji. W procesie kondensacji następuje przyłączenie do atomu węgla (równ. 10.34), toteż dla uproszczenia można przedstawić dwubiegunowe jony (równ. 10.33) jako karboaniony.

Generowanie nukleofilowego atomu węgla sprowadza się zwykle do przesunięcia równowagi (równ. 10.32) tak, aby stężenie silnie nukleofilowych karboanionów zapewniało dostateczną szybkość reakcji kondensacji. Osiąga się to przez użycie zasady $B^{\ominus}$ o odpowiedniej mocy.

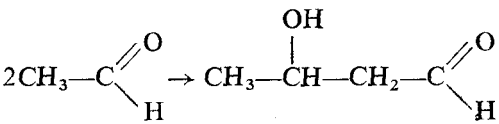


(10.34)

Addycji nukleofilowego atomu węgla towarzyszyć mogą reakcje wtórne, typowe dla nukleofilowego przyłączania do wiązania C=O. W zależności od towarzyszących przemian, warunków generowania i od rodzaju zarówno związku będącego źródłem nukleofilowego atomu węgla jak i związku karbonylowego, istnieje wiele typów kondensacji i ich odmian.

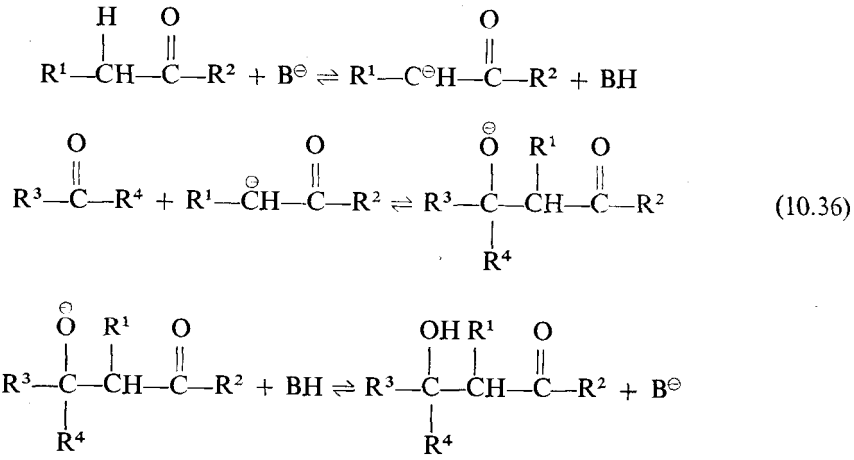
Kondensacja aldolowa

Do kondensacji aldolowej **10.5.1–10.5.7** zalicza się reakcje przyłączania do grupy karbonylowej aldehydu lub ketonu nukleofilowego atomu węgla, którego źródłem jest druga cząsteczka tego samego albo innego aldehydu lub ketonu. Nazwa kondensacji wywodzi się od nazwy produktu addycji dwu cząsteczek aldehydu octowego, zwanego potocznie *aldolem*:



(10.35)

Kondensację aldolową przeprowadza się zwykle wobec katalizatorów zasadowych. Mechanizm tej reakcji jest typowym przyłączaniem nukleofilowego atomu węgla do grupy karbonylowej:



(10.36)

W przypadku kondensacji dwu cząsteczek aldehydu ($R^2 = R^4 = H$) najwolniej przebiega etap pierwszy, polegający na wytworzeniu nukleofilowego atomu węgla w reakcji z silną zasadą. Utworzony karboanion ulega szybkiej addycji do grupy karbonylowej. Natomiast w reakcji dwu cząsteczek ketonu (R^2, R^3, $R^4 \neq H$) najwolniejszym etapem jest proces tworzenia wiązania C—C.

W rozpuszczalnikach polarnych protonowych, takich jak woda i niższe alkohole, kondensacja aldolowa jest reakcją odwracalną. Położenie szybko ustalającej się równowagi zależy od budowy reagujących substancji. Dlatego też w praktyce otrzymuje się produkty kondensacji termodynamicznie najtrwalsze.

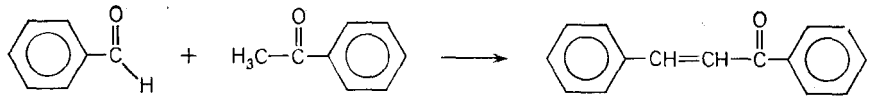
W niepolarnych rozpuszczalnikach aprotonowych, takich jak węglowodory czy etery, równowaga reakcji ustala się bardzo wolno i w tym przypadku możliwe jest przeprowadzenie kondensacji aldolowej w warunkach kinetycznej kontroli procesu.

Wytworzone w wyniku kondensacji aldolowej β-hydroksyaldehydy lub β-hydroksyketony są związkami ulegającymi łatwo reakcji odwodnienia, np.:

(10.37)

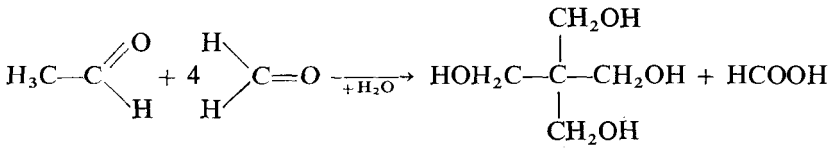
Gdy odwodnienie przebiega w warunkach reakcji kondensacji i produktem jest α, β-nienasycony aldehyd lub keton, przemiana nosi nazwę *kondensacji krotonowej* (od produktu odwodnienia aldolu — aldehydu krotonowego).

Odmianą kondensacji krotonowej jest *kondensacja Claisena–Schmidta*. Nazwa ta obejmuje reakcje kondensacji aldehydów aromatycznych z alifatycznym aldehydem lub ketonem, prowadzące do sprzężonych z układem aromatycznym α, β-nienasyconych aldehydów lub ketonów. Do kondensacji Claisena–Schmidta zalicza się również reakcje aromatycznych aldehydów z aromatycznymi metyloketonami, w wyniku których powstają chalkony:

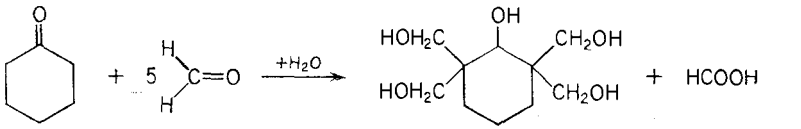


(10.38)

Kondensacja Tollensa† jest szczególnym przypadkiem kondensacji aldolowej, tj. reakcją aldehydu mrówkowego z alifatycznymi aldehydami lub ketonami. W reakcji tej wymianie na grupę $-CH_2OH$ ulegają zwykle wszystkie aktywne α-atomy wodoru w cząsteczce, przy czym najwolniej wymianie takiej ulega pierwszy z nich. Ponadto reakcji kondensacji towarzyszy często reakcja Cannizzaro, co powoduje, że produktami reakcji są wielowodorotlenowe alkohole. Na takim właśnie procesie opiera się otrzymywanie pentaerytrytolu z aldehydu octowego [33] oraz kondensacja Tollensa z udziałem cykloheksanonu [34]:

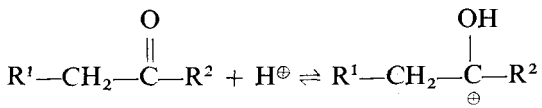


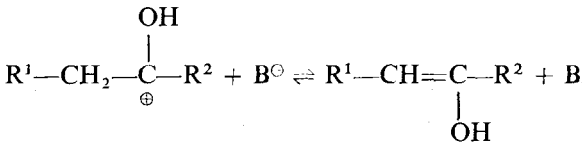
(10.39)



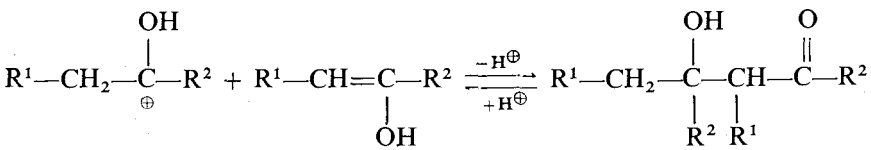
(10.40)

Kondensacja aldolowa może być również katalizowana przez kwasy. W reakcji tej rola kwasu sprowadza się do protonowania karbonylowego atomu tlenu, co powoduje wzrost elektrofilowych właściwości związanego z nim atomu węgla, a równocześnie ułatwia dysocjację protonu z pozycji α:





(10.41)

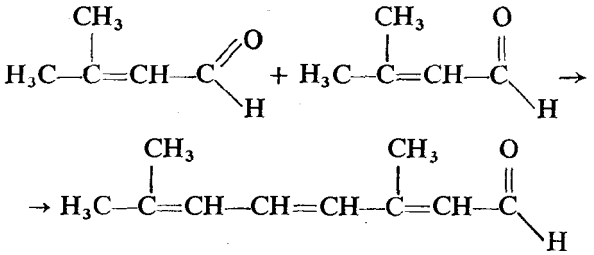


Katalizowanej przez kwasy kondensacji aldolowej zwykle towarzyszy odwodnienie utworzonego związku β-hydroksykarbonylowego, jest to zatem przeważnie kondensacja krotonowa. Ponadto możliwe są jeszcze inne reakcje wtórne. Tak na przykład, gdy kwasem jest

† Niektórzy autorzy, np. House [32], termin „kondensacja Tollensa" rozszerzają na reakcje zasadowej kondensacji aldehydu mrówkowego ze wszystkimi związkami mającymi aktywne wiązania C—H. W tym miejscu warto zauważyć, że panuje pewna dowolność interpretacji zasięgu poszczególnych typów kondensacji i ich odmian. Jest to związane z brakiem ścisłych definicji określających granice między nimi.

chlorowodór, często spotykaną wtórną przemianą jest podstawienie grupy hydroksylowej przez atom chloru, w wyniku czego powstaje związek β-chlorokarbonylowy **10.5.2.**

Wydajność produktu kondensacji aldolowej i jej odmian, tylko w nielicznych przypadkach zbliża się do wydajności ilościowej. Najlepsze wyniki osiąga się w kondensacji Claisena–Schmidta. Przyczyną obniżenia wydajności procesu kondensacji są jeszcze inne, poza omówionymi, reakcje wtórne i uboczne. Na przykład podczas kondensacji krotonowej mogą reagować ze sobą dwie cząsteczki powstającego α, β-nienasyconego związku karbonylowego, a w dalszej kondensacji może on reagować z wyjściowym związkiem karbonylowym. Reakcja kondensacji dwóch jednakowych cząsteczek (równ. 10.42) prowadząca do związków polienowych została wykorzystana w syntezie tego typu układów [35].



(10.42)

Wiele reakcji ubocznych może zachodzić w mieszanych kondensacjach dwu różnych aldehydów lub ketonów, a szczególnie niesymetrycznych ketonów. W takich przypadkach zwykle jeden z możliwych produktów powstaje w przewadze. Budowa tego dominującego związku zależy od warunków przeprowadzenia kondensacji, a głównie od użytego rozpuszczalnika, katalizatora i temperatury przemiany. W reakcji kondensacji aldehydu z ketonem, grupa karbonylowa aldehydu jest akceptorem nukleofilowego atomu węgla.

Stosunkowo dobre wydajności można osiągnąć w reakcjach wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej.

Jako zasadowe katalizatory kondensacji najczęściej stosuje się wodorotlenek sodowy i potasowy. Czasami stosuje się jednak bardziej aktywne katalizatory, jak alkoholany, a nawet tak mocne zasady jak wodorek sodowy [36]. Używane są również jonity [37]. Dobrymi katalizatorami kondensacji są aminy pierwszo- i drugorzędowe, a szczególnie ich sole. Działanie ich powoduje zmianę mechanizmu reakcji. W tym przypadku kondensacja przebiega poprzez przejściowo powstające zasady Schiffa lub enaminy, ewentualnie ich sole (por. kondensacja Knoevenagela).

Zazwyczaj używanym katalizatorem kwasowym jest kwas siarkowy. Do najczęściej stosowanych rozpuszczalników należy alkohol etylowy, woda oraz ich mieszaniny. Wody nie stosuje się w przypadku użycia jako katalizatora tak silnych zasad jak alkoholany. Wtedy jako rozpuszczalnik służą węglowodory, np. benzen lub toluen, albo etery, takie jak eter dietylowy, teatrahydrofuran, 1,2-dimetoksyetan itp. Przy katalizie kwasowej nie stosuje się alkoholu, ze względu na tworzenie acetali (podrozdz. 10.3). W tym przypadku kondensację przeprowadza się bez rozpuszczalnika, albo w roztworze kwasu octowego.

Kondensację aldolową zwykle przeprowadza się w temperaturze pokojowej lub nieco obniżonej; jest to reakcja słabo egzotermiczna. Czas jej trwania nierzadko przekracza 24 h. Jednakże w pewnych przypadkach stosuje się temperatury rzędu 200°C, przy odpowiednio krótszym czasie reakcji. Podwyższenie temperatury sprzyja odwodnieniu produktów — kondensacji krotonowej.

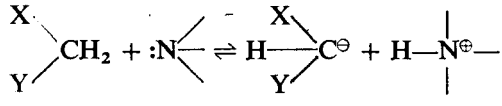
Ze względu na łatwość dehydratacji powstających w kondensacji aldolowej związków β-hydroksykarbonylowych, przy ich wyodrębnieniu konieczne jest staranne usunięcie śladów kwasów lub zasad. W niektórych przypadkach wskazana jest destylacja w atmosferze gazu obojętnego, np. azotu.

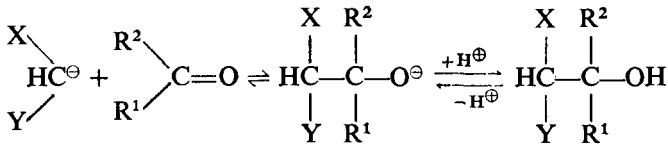
Aby otrzymać dobre wyniki reakcji kondensacji, należy stosować świeżo destylowane związki karbonylowe.

Kondensacja Knoevenagela

Kondensacja Knoevenagela **10.5.8–10.5.10** obejmuje reakcje katalizowane amoniakiem, aminami lub ich solami [38], zachodzące między grupą karbonylową aldehydu (albo ketonu) a związkiem z aktywną grupą metylenową. Produktami reakcji są zwykle związki α, β-nienasycone, i tylko w nielicznych przypadkach udaje się otrzymać substancje z grupą hydroksylową w pozycji β do grup aktywujących.

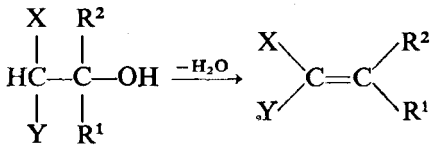
Kondensacja Knoevenagela może przebiegać według dwóch konkurencyjnych mechanizmów. Pierwszy z nich jest typowym nukleofilowym przyłączeniem do grupy karbonylowej karboanionu, utworzonego z aktywnej grupy metylenowej pod działaniem aminy (amoniaku) jako zasady:





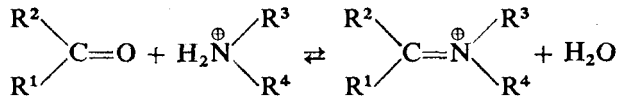
(10.43)

Takiemu przebiegowi reakcji towarzyszy zwykle odwodnienie utworzonego alkoholu:

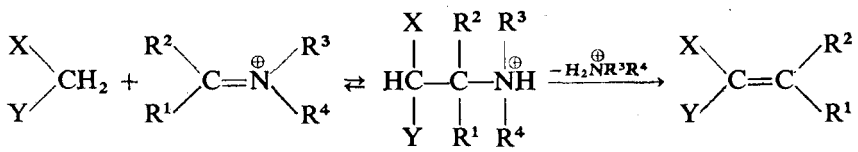


(10.44)

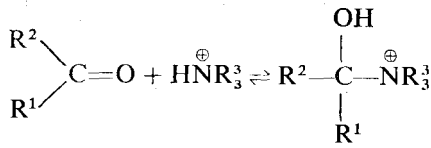
Według drugiego mechanizmu następuje wytworzenie przy udziale grupy karbonylowej aldehydu (lub ketonu) i aminy (także amoniaku lub soli tych zasad) przejściowego, aktywnego związku typu zasady Schiffa lub enaminy (lub ich soli), które z kolei reagują z aktywną grupą metylenową:



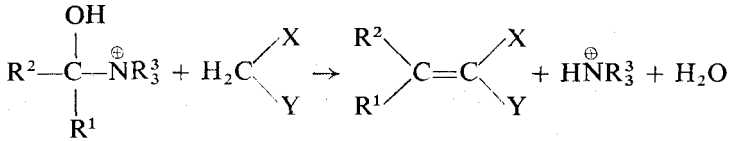
(10.45)



Wobec soli amin trzeciorzędowych reakcja może przebiegać poprzez sole α-aminoalkoholi:



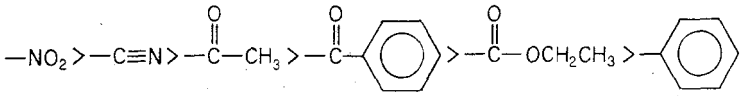
(10.46)



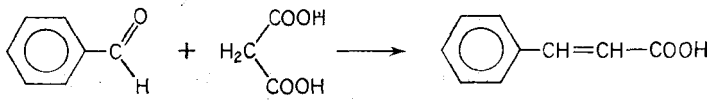
Wydaje się, że mechanizm odpowiadający reakcji ujętej równaniem 10.43 faworyzowany jest w rozpuszczalnikach polarnych, natomiast mechanizmowi (równ. 10.45) sprzyja użycie amin pierwszorzędowych i amoniaku [38].

Grupami aktywującymi (X, Y) mogą być wszystkie grupy dostatecznie elektronobiorcze lub taka ich kombinacja (X ≠ Y), której sumaryczny wpływ wystarczająco aktywuje sąsiadującą grupę metylenową.

Dla kondensacji Knoevenagela doświadczalnie ustalono następujący szereg grup elektronobiorczych pod względem ich aktywującego wpływu:

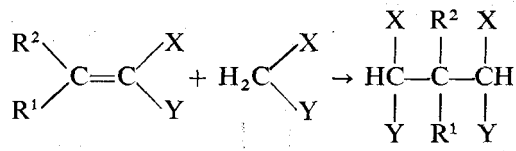


Kondensacja Knoevenagela przeprowadzana wobec octanu amonowego lub aminy zwana jest *modyfikacją Cope'a. Kondensacja Doebnera* lub *Verleya–Doebnera* **10.5.11** dotyczy reakcji związków karbonylowych z aktywną grupą metylenową w bezpośrednim sąsiedztwie grupy karboksylowej (X =—COOH) w obecności pirydyny. Reakcji tej towarzyszy zwykle dekarboksylacja, np.:



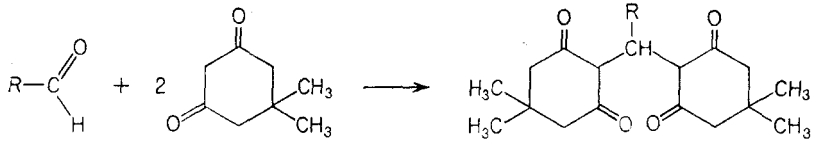
(10.47)

Niekiedy produktem kondensacji jest substancja utworzona przez przyłączenie dwu cząsteczek związku z aktywną grupą metylenową do karbonylowego atomu węgla aldehydu lub ketonu. Spowodowane jest to uboczną *addycją Michaela*:



(10.48)

Tworzone w tej reakcji produkty znalazły zastosowanie w chemii analitycznej; przykładem może być reakcja dimedonu z aldehydami:



(10.49)

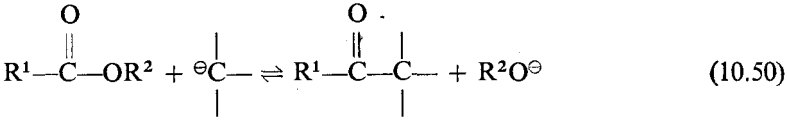
Łatwość powstawania produktów podwójnego przyłączania do grupy karbonylowej (równ. 10.48) zależy głównie od budowy związku z aktywną grupą metylenową. Tak więc kwas malonowy wykazuje małą skłonność do tworzenia połączeń typu przedstawionego w równaniu 10.48, natomiast w rekacji z cyjanooctanem, ze względu na możliwość takiej przemiany, należy unikać niedomiaru aldehydu lub ketonu.

Kondensację Knoevenagela przeprowadza się zwykle w roztworze alkoholowym. Dobre wyniki daje zastosowanie dimetyloformamidu jako rozpuszczalnika [39]. Korzystny wpływ ma również dodatek czterochlorku tytanu [40].

W preparatyce i syntezie organicznej bardzo cenne jest łączenie w jeden proces reakcji kondensacji grupy karbonylowej i aktywnej grupy metylenowej z inną przemianą. Przykładem takich syntez może być otrzymywanie kwasu 5-hydroksykumaryno-3-karboksylowego **10.5.12** i otrzymywanie 2-benzotiofenokarboksylanu metylu **10.5.13.**

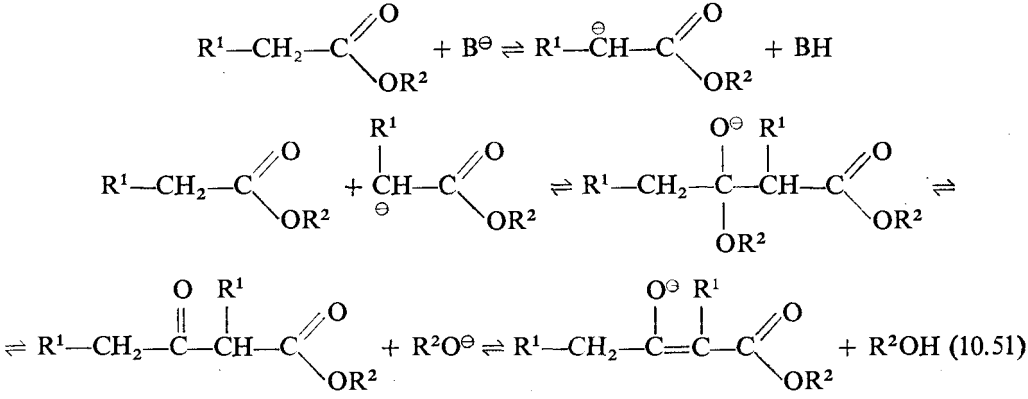
Kondensacja Claisena

Reakcje addycji nukleofiłowego atomu węgla do grupy karbonylowej estru noszą nazwę *kondensacji Claisena* lub *kondensacji estrowej* **10.5.14–10.5.16.** Schematycznie reakcję Claisena można scharakteryzować równaniem:



(10.50)

Przemiana ta jest, formalnie rzecz biorąc, podstawieniem nukleofilowym przy trygonalnym atomie węgla karbonylowego. Mechanizm jej najlepiej ilustruje przebieg reakcji samokondensacji estrów pod wpływem silnych zasad:



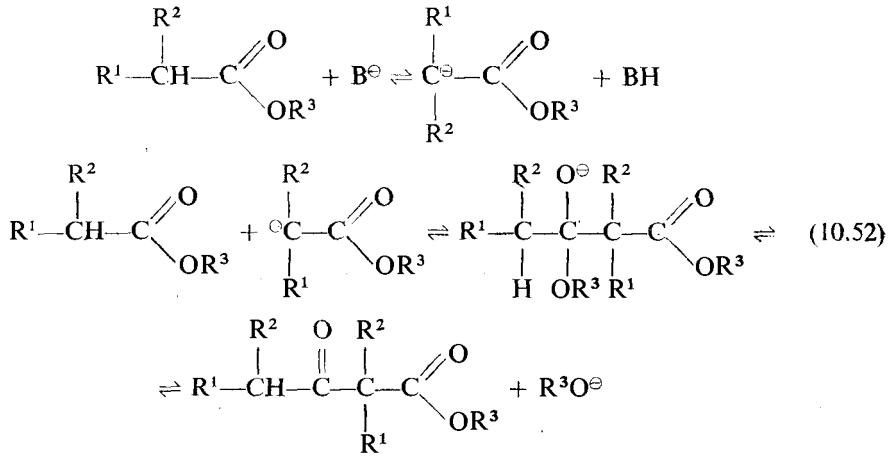
(10.51)

Pierwszym etapem jest typowa dla kondensacji, zasadowa generacja nukleofilowego atomu węgla. Położenie równowagi tego odwracalnego procesu zależy od mocy użytej zasady $B^{\ominus}$ i od kwasowości atomu wodoru. Szybkość reakcji zależy do stężenia nukleofilowych ato-

mów węgla — karboanionów oraz od efektów przestrzennych, ponieważ najwolniejszym etapem reakcji jest etap drugi, w którym karboanion atakuje centrum elektrofilowe. Trzeci etap przebiega szybko i jego równowaga jest znacznie przesunięta w stronę anionu β-ketoestru, ze względu na znaczną kwasowość tego ostatniego, co wpływa korzystnie na cały proces kondensacji.

Jako zasadę w reakcji kondensacji Claisena stosuje się zwykle alkoholan. Najczęściej stosuje się sól sodową lub potasową tego samego alkoholu, którego ester ulega kondensacji ($B^{\ominus} = R^2O^{\ominus}$). Wprowadzenie innej grupy alkoksylowej mogłoby spowodować transestryfikację.

Nieco inna jest sytuacja w przypadku związków posiadających tylko jeden atom wodoru przy α-atomie węgla w stosunku do grupy aktywującej. Na przykład kondensacja estru kwasu izomasłowego (równ. 10.52) nie zachodzi przy użyciu alkoholanów. Przyczyną tego jest brak możliwości enolizacji powstałego β-ketoestru i tworzenia jego soli, co zmienia równowagę reakcji:



(10.52)

Konieczne jest użycie takiej zasady, która przesunie praktycznie całkowicie równowagę pierwszego etapu w kierunku tworzenia karboanionu. Osiąga się to przez zastosowanie bardzo silnych zasad, ale posiadających stosunkowo słabo nukleofilowy anion, jak trifenylometylosód, wodorek sodowy czy bromek diizopropyloaminomagnezowy [41].

Mechanizmy przedstawione równaniami 10.51 i 10.52 zupełnie pomijają rolę kationu. Niemniej jednak w praktyce obserwuje się różną skuteczność zasad, np. alkoholanów, jako środków kondensujących, zależną od rodzaju kationu. Alkoholany sodowe są aktywniejsze od alkoholanów litowych, a jeszcze aktywniejsze są alkoholany potasowe.

Kondensacja dwóch różnych estrów ma małe znaczenie preparatywne i syntetyczne, ponieważ na ogół powstaje wtedy mieszanina kilku produktów reakcji. Jednakże ma ona zastosowanie w przypadku, gdy tylko jeden z użytych estrów jest akceptorem nukleofilowego atomu węgla i nie może być jego źródłem, jak np. nie posiadający atomów wodoru w położeniu α do grupy estrowej mrówczan, szczawian, benzoesan itp.

Duże znaczenie, szczególnie w syntezie organicznej, ma reakcja wewnątrzcząsteczkowej kondensacji estrowej, zwana *kondensacją Dieckmanna* **10.5.17**.

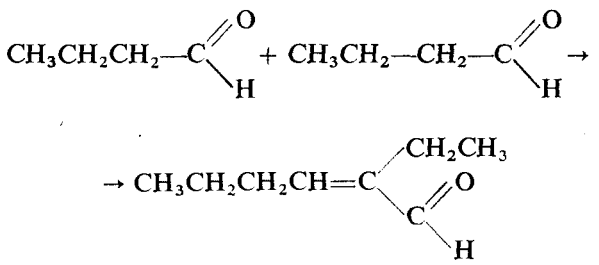
Niezbędnym warunkiem przeprowadzenia kondensacji estrowej jest absolutnie bezwodne środowisko reakcji. Ze względu na zobojętnianie w toku reakcji zasady $B^{\ominus}$ przez

kwasowy produkt reakcji lub przez substrat, konieczne jest stosowanie zasady w co najmniej stechiometrycznej ilości.

Reakcję kondensacji estrowej zwykle przeprowadza się w rozpuszczalnikach obojętnych, takich jak węglowodory (benzen, toluen) lub etery (eter dietylowy, tetrahydrofuran). Czasami rolę rozpuszczalnika spełnia nadmiar reagującego estru. Ze względu na niekorzystny wpływ na równowagę kondensacji, tylko w nielicznych przypadkach stosuje się alkohol jako rozpuszczalnik. Zwykle używany jest stały, pozbawiony resztek alkoholu, alkoholan. Często, aby przesunąć dodatkowo równowagę reakcji (równ. 10.51), przez ograniczenie do minimum stężenia powstającego w jej trakcie alkoholu, stosuje się jako środki kondensujące metaliczny sód lub potas. W tym przypadku reakcja inicjowana jest przez ślady alkoholu, prawie zawsze obecne, nawet w dokładnie oczyszczonym estrze, lub przez celowo dodaną niewielką jego ilość. Te śladowe ilości reagują z metalem alkalicznym dając alkoholan, a powstający w trakcie kondensacji alkohol powoduje dalsze rozpuszczanie metalu z powstawaniem odpowiedniej ilości alkoholanu. Prowadzonej w ten sposób reakcji towarzyszyć jednak mogą niekorzystne procesy redukcji. Godne uwagi są udane próby przesunięcia równowagi przez usuwanie alkoholu, w miarę jego powstawania, poprzez destylację [42].

W praktyce końcowym etapem reakcji kondensacji estrowej jest hydroliza soli produktu (równ. 10.51) lub hydroliza alkoholanu (równ. 10.52). Zazwyczaj hydrolizę przeprowadza się przez dodanie kwasu octowego lub wylanie mieszaniny poreakcyjnej na lód z kwasem Niekiedy ze względu na reaktywność i skłonność do samokondensacji otrzymywanych produktów, szczególnie typu β-ketoaldehydów, wyodrębnia się je w postaci soli **10.5.16**

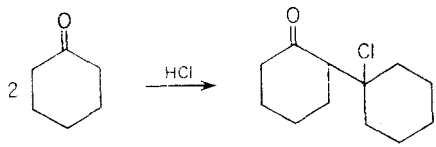
10.5.1. Kondensacja krotonowa aldehydu masłowego. Otrzymywanie 2-etylo-heksen-2-alu [43]



(10.53)

Do 750 cm^3 wodnego roztworu wodorotlenku sodowego zawierającego 1 mol cząsteczek NaOH w 1 dm^3 wkrapla się w temp. 80°C, energicznie mieszając, 35 moli cząsteczek świeżo destylowanego aldehydu masłowego. Potrzebna jest sprawna chłodnica zwrotna, aby wkraplanie zakończyć w czasie około 1,5 h. W tym czasie temperatura mieszaniny wzrasta do 93°C. Po dodaniu całości aldehydu mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 h, a następnie chłodzi, oddziela warstwę organiczną i bezpośrednio poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem, stosując długą kolumnę Vigreux (do 150 cm) lub inną o podobnej sprawności. 2-Etylo-heksen-2-al (t.wrz. 59–60°C/13 hPa) otrzymuje się z wydajnością 85%.

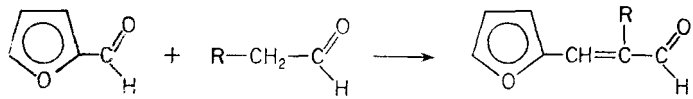
10.5.2. Kondensacja cykloheksanonu wobec chlorowodoru. Otrzymywanie 2-(1-chlorocykloheksylo)-heksanonu [44]



(10.54)

Przez 0,4 mola cząsteczek cykloheksanonu przepuszcza się w ciągu 15 h strumień suchego chlorowodoru. Mieszaninę w czasie reakcji chłodzi się w wodzie. Odsącza się wytworzony krystaliczny produkt. 2-(1-Chlorocykloheksylo)-heksanon (t.t. 41–43°C) otrzymuje się z wydajnością 70%.

10.5.3. Otrzymywanie α-alkilo-β-furyloakroleiny przez kondensację furoaldehydu z aldehydami alifatycznymi [45]

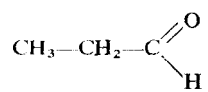
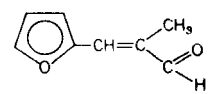
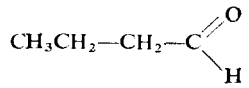
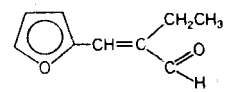
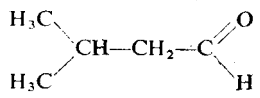
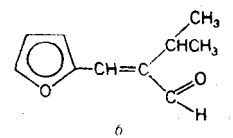


(10.55)

Do roztworu 0,25 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego w mieszaninie złożonej z 700 cm^3 wody i 300 cm^3 alkoholu etylowego, w temp. 0°C, mieszając, dodaje się 1 mol cząsteczek furoaldehydu, a następnie powoli, w ciągu 4–5 h, wkrapla 1,4 mola cząsteczek aldehydu alifatycznego. Po wkropleniu zawartość kolby doprowadza się do temperatury pokojowej i kontynuuje mieszanie przez 1 h. Następnie mieszaninę zobojętnia się kwasem octowym. Utworzony ciemny olej oddziela się, przemywa wodą i po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Średnia wydajność 60–70% (tab. 10.8).

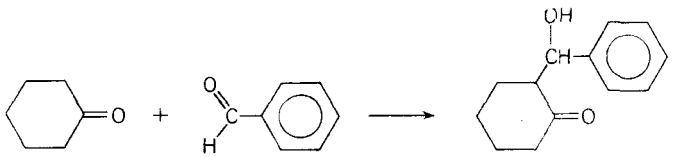
Tabela 10.8

Kondensacja furoaldehydu z aldehydami alifatycznymi

Substrat	Produkt	
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]
 1	 2	92–94/11
 3	 4	92–94/8
 5	 6	89–91/7

10.5.4. Kondensacja aldolowa cykloheksanonu z aldehydem benzoesowym [46]

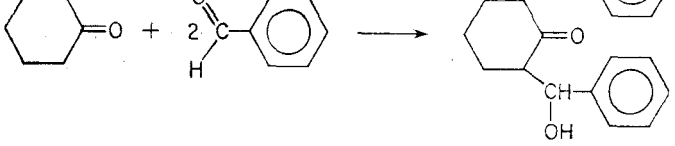
Metoda A. Otrzymywanie 1-(α-hydroksybenzylo)-2-cykloheksanonu.



(10.56)

Do 1 dm^3 wody dodaje się kolejno 0,15 mola cząsteczek cykloheksanonu, 0,075 mola cząsteczek aldehydu benzoesowego i 10 cm^3 10%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Uzyskaną mieszaninę wytrząsa się lub energicznie miesza w ciągu dwu dni i pozostawia w temperaturze pokojowej przez dodatkowe 6–8 dni. Wytworzony w tym czasie krystaliczny produkt odsącza się†, przemywa wodą i krystalizuje z niewielkiej ilości alkoholu etylowego. 1-(α-Hydroksybenzylo)-2-cykloheksanon (t.t. 101–102°C) otrzymuje się z wydajnością prawie ilościową.

Metoda B. Otrzymywanie 1,3-*bis*(α-hydroksybenzylo)-2-cykloheksanonu.



(10.57)

Do 200 cm^3 wody dodaje się 0,05 mola cząsteczek cykloheksanonu, 0,1 mola cząsteczek aldehydu benzoesowego i 7,5 cm^3 10%-owego roztworu wodorotlenku sodowego. Uzyskaną mieszaninę wytrząsa się lub energicznie miesza przez 10 dni. Następnie utworzony osad oddziela się, przemywa wodą i krystalizuje z alkoholu etylowego. 1,3-*bis*(α-Hydroksybenzylo)-2-cykloheksanon (t.t. 164–165°C) otrzymuje się z wydajnością 45%.

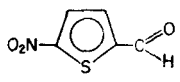
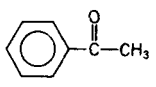
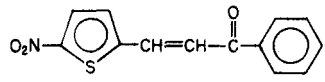
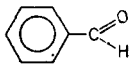
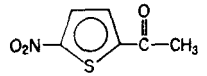
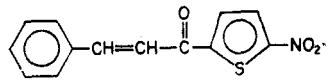
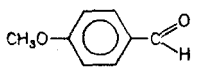
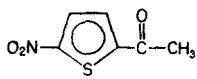
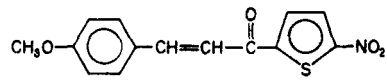
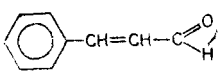
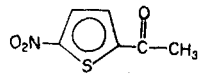
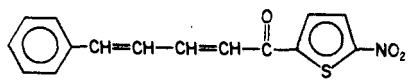
10.5.5. Kondensacja krotonowa wobec katalizatora kwasowego [47]

Do ochłodzonego roztworu 0,01 mola cząsteczek aldehydu i 0,01 mola cząsteczek metyloketonu w 10–15 cm^3 lodowatego kwasu octowego, mieszając, wkrapla się powoli 1–2 cm^3 stężonego kwasu siarkowego. Otrzymaną ciemnozabarwioną mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na 24 h. Wytworzony osad odsącza się i krystalizuje z lodowatego kwasu octowego z dodatkiem węgla aktywnego. Otrzymane produkty mają barwę żółtą do żółtozielonej. (tab. 10.9).

† Przesącz wodny, zawierający prawie połowę nieprzereagowanego cykloheksanonu można częściowo wykorzystać przez dodanie 0,035 mola cząsteczek aldehydu benzoesowego i ponowienie procesu.

Tabela 10.9

Kondensacja krotonowa wobec katalizatora kwasowego

Substraty		Produkt		
aldehyd	metyloketon	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 1	 2	 3	180–181	50
 4	 5	 6	190–191	60
 7	 5	 8	179–180	80
 9	 5	 10	193–194	60

10.5.6. Kondensacja Claisena-Schmidta

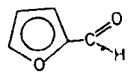
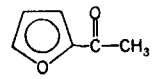
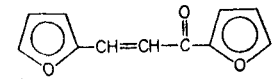
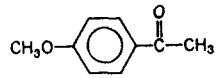
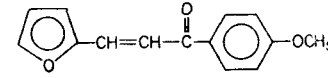
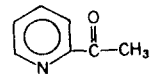
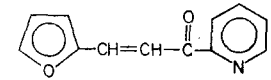
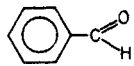
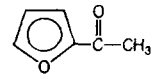
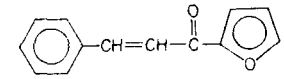
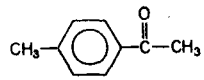
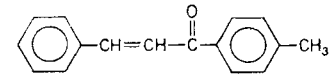
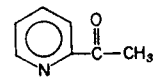
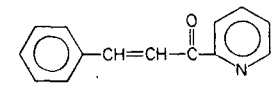
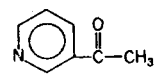
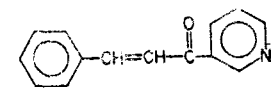
Metoda A [48]. Do roztworu 0,04 mola cząsteczek aldehydu aromatycznego w 10 cm^3 pirydyny dodaje się 0,04 mola cząsteczek metyloketonu oraz 0,04 mola cząsteczek dimetyloaminy. Uzyskaną mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na 1–2 doby, a następnie wylewa do 800–1000 cm^3 wody. Po odsączeniu produkt krystalizuje się z mieszaniny alkohol etylowy–woda (1:1) (tab. 10.10).

Metoda B [49]. Do roztworu 0,01 mola cząsteczek aldehydu aromatycznego i 0,01 mola cząsteczek metyloketonu w 10–20 cm^3 alkoholu etylowego, mieszając, wkrapla się 2–5 cm^3 5–10%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na 18–24 h. Wytworzony osad odsącza się, przemywa niewielką ilością 50%-owego etanolu i krystalizuje z alkoholu etylowego, ewentualnie z mieszaniny alkohol etylowy–woda, z dodatkiem węgla aktywnego (tab. 10.10).

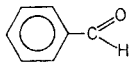
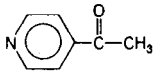
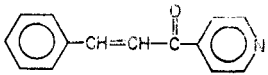
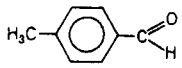
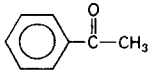
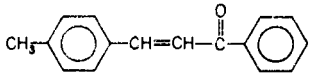
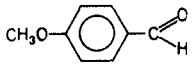
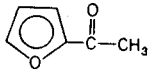
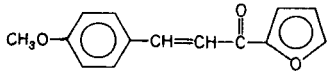
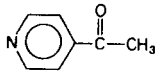
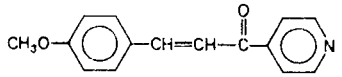
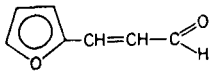
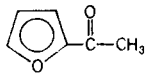
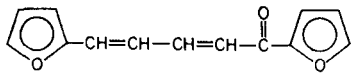
Metoda C. Do roztworu 1,3 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego w 700 cm^3 mieszaniny alkohol etylowy–woda (1:2), energicznie mieszając, dodaje się 1 mol cząsteczek metyloketonu i 1 mol cząsteczek aromatycznego aldehydu. Utrzymując temp. 20–25°C kontynuuje się mieszanie przez 3–4 h, a następnie pozostawia na 12 h w lodówce. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się, przemywa dokładnie wodą i niewielką ilością (ok. 50 cm^3) 95%-owego etanolu, a następnie krystalizuje z 95%-owego alkoholu etylowego† (tab. 10.10).

† Otrzymane w tej reakcji produkty typu chalkonu wykazują dość znaczne tendencje do polimorfizmu, tj. do krystalizowania w wielu różnych postaciach krystalicznych, co może spowodować rozbieżność pomiędzy temperaturą topnienia obserwowaną a podaną w tabeli 10.10.

Kondensacja Claisena–Schmidta

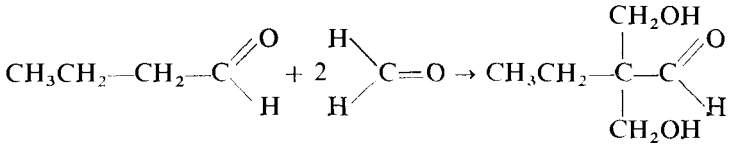
Substraty		Metoda	Produkt		
aldehyd	metyloketon		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	**B**	 *3*	89–90	90
	 *4*	**B**	 *5*	79–80	85
	 *6*	**A**	 *7*	53–54	60
 *8*	 *9*	**B**	 *9*	88–89	85
	 *10*	**C**	 *11*	54–56	80
	 *6*	**A**	 *12*	70–71	60
	 *13*	**A**	 *14*	84–85	65

cd. Tabela 10.10

Substraty		Metoda	Produkt		
aldehyd	metyloketon		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *8*	 *15*	**A**	 *16*	87–88	60
 *17*	 *18*	**C**	 *19*	96–97	90
 *20*	 *2*	**B**	 *21*	82–83	90
	 *15*	**A**	 *22*	115–116	60
 *23*	 *2*	**B**	 *24*	81–82	80

10.5.7. Kondensacja Tollensa

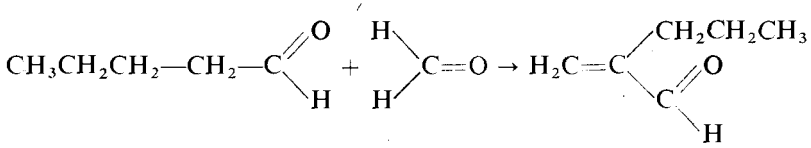
Metoda A. Otrzymywanie aldehydu 2,2-*bis*(hydroksymetylo)masłowego [50].



(10.58)

Mieszaninę 0,25 mola cząsteczek świeżo przedestylowanego aldehydu masłowego, 0,5 mola cząsteczek aldehydu mrówkowego (w postaci 27,5%-owego roztworu wodnego) i 0,2 mola cząsteczek węglanu potasowego miesza się energicznie do czasu zaniku zapachu aldehydów. Następuje to zwykle po 4 dniach. Wytworzony w tym czasie oleisty produkt oddziela się przez ekstrakcję eterem. Po wysuszeniu ekstraktu bezwodnym siarczanem magnezowym eter oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie usuwa ślady eteru przez przepuszczanie strumienia suchego powietrza w ciągu 1 h. W czasie tych operacji temperatura łaźni nie może przekraczać 30–35°C, gdyż powoduje to rozkład produktu. Aldehyd 2,2-*bis*(hydroksymetylo)masłowy otrzymuje się w postaci lepkiego oleju z wydajnością 95%.

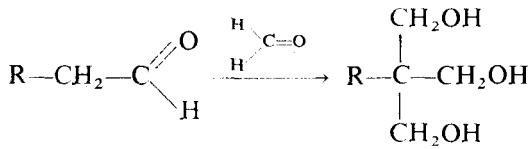
Metoda B. Otrzymywanie aldehydu 2-metylenowalerianowego [51].



(10.59)

Mieszaninę 5,5 mola cząsteczek aldehydu walerianowego i 7,25 mola cząsteczek aldehydu mrówkowego (w postaci 40%-owego roztworu wodnego) energicznie mieszając utrzymuje się w temp. 100°C przez 18–20 h. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji z parą wodną. Z destylatu oddziela się organiczny produkt, stosując dodatkowo wysalanie za pomocą chlorku sodowego lub potasowego. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym redestyluje się produkt pod zmniejszonym ciśnieniem. Aldehyd 2-metylenowalerianowy (t. wrz. 41–42°C/67 hPa) otrzymuje się z wydajnością 65%.

Metoda C. Otrzymywanie 1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)alkanów [52].



(10.60)

Do chłodzonej w łaźni z lodem i wodą mieszaniny 0,4 mola cząsteczek aldehydu alifatycznego i 3 moli cząsteczek aldehydu mrówkowego (w postaci 40%-owego roztworu wodnego) oraz 500 cm^3 50%-owego wodnego etanolu, mieszając, wkrapla się roztwór 0,4 mola cząsteczek wodorotlenku potasowego w 200 cm^3 50%-owego alkoholu etylowego. Po wkropleniu kontynuuje się mieszanie przez 4 h w temperaturze pokojowej a następnie przez 2 h w temp. 50°C. Z mieszaniny oddestylowuje się alkohol, a pozostałość ekstrahuje eterem.

Tabela 10.11

Otrzymywanie 1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)alkanów

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
$CH_3(CH_2)_4CH_2-C(=O)H$ *1*	$CH_3(CH_2)_4-C(CH_2OH)_3$ *2*	160–162/2	64–66	60
$CH_3(CH_2)_7CH_2-C(=O)H$ *3*	$CH_3(CH_2)_7-C(CH_2OH)_3$ *4*	190–200/2	73–75	65
$CH_3(CH_2)_8CH_2-C(=O)H$ *5*	$CH_3(CH_2)_8-C(CH_2OH)_3$ *6*	187–190/1,3	77–79	45

Po wysuszeniu ekstraktu bezwodnym siarczanem sodowym lub magnezowym oddestylowuje się eter, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszcza się przez krystalizację z tetrachlorku węgla lub ligroiny (tab. 10.11).

10.5.8. Kondensacja Knoevenagela aldehydów aromatycznych

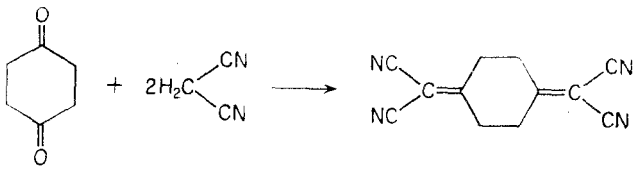
Metoda A [53]. Do 10–15 cm^3 alkoholu etylowego dodaje się kolejno 10 mmoli cząsteczek związku z aktywną grupą metylenową, 12 mmoli cząsteczek aldehydu aromatycznego i 5 mmoli cząsteczek piperydyny. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 17–18 h lub krócej, jeżeli wydzielający się krystaliczny osad uniemożliwia dalsze ogrzewanie. Ciekłe produkty kondensacji wyodrębnia się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, natomiast produkty stałe odsącza się po zatężeniu mieszaniny poreakcyjnej do połowy objętości. Krystalizację produktu można przyspieszyć przez rozcieranie z wodą, acetonem lub alkoholem etylowym (w przypadku jodków amoniowych dobre wyniki daje użycie suchego eteru) (tab. 10.12)

Metoda B [54]. Do roztworu 1 mola cząsteczek aldehydu aromatycznego i 1 mola cząsteczek alifatycznego nitrozwiązku w 100 cm^3 absolutnego alkoholu etylowego dodaje się 0,05 mola cząsteczek butyloaminy i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez 8 h. Następnie produkt reakcji wyodrębnia się jak w metodzie A. Krystalizację najlepiej przeprowadzić z etanolu (tab. 10.12)

Metoda C [55]. Do roztworu 0,1 mola cząsteczek aromatycznego aldehydu i 0,1 mola cząsteczek fenylonitrometanu w 25 cm^3 etanolu (lub octanu etylu) dodaje się kilka kropli di- lub trietyloaminy. Zwykle mieszanina rozgrzewa się nieco i rozpoczyna się

krystalizacja produktu. Następnego dnia wydzielone kryształy odsącza się, przemywa niewielką ilością alkoholu etylowego i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem znad pięciotlenku fosforu. Otrzymane w ten sposób produkty są substancjami nietrwałymi termicznie i nie mogą być ogrzewane powyżej temp. 60°C. (Obserwowana temperatura topnienia produktu może różnić się od podanej w tabeli 10.12, na skutek różnic w szybkości ogrzewania.) Analityczną czystość produktów można osiągnąć przez krystalizację z octanu etylu w następujący sposób: produkt rozpuszcza się w temperaturze pokojowej w octanie etylu i w tej temperaturze dodaje się eter naftowy do zmętnienia, a następnie mieszaninę oziębia się do temperatury około −17°C (tab. 10.12).

10.5.9. Kondensacja Knoevenagela z użyciem ketonu. Otrzymywanie 1,4-*bis*(dicyjanometyleno)cykloheksanu [56]



(10.61)

Mieszaninę 0,9 mola cząsteczek 1,4-cykloheksadionu i 2 moli cząsteczek malononitrylu topi się przez ogrzewanie na łaźni wodnej. Do uzyskanego stopu na gorąco, mieszając, dodaje się roztwór 0,01 mola cząsteczek β-alaniny w 200 cm^3 wody. Mieszaninę ogrzewa się, pocierając ścianki naczynia, do czasu powstania pierwszych kryształów (zwykle kilka minut), a następnie odstawia się do powolnego ostygnięcia do temperatury pokojowej. Kryształy po odsączeniu przemywa się wodą i eterem. 1,4-*bis*(Dicyjanometyleno)cykloheksan (t.t. 216–217°C) otrzymuje się z wydajnością 95%.

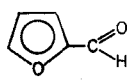
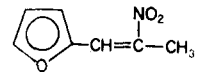
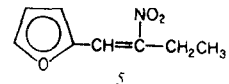
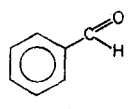
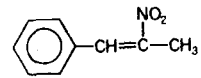
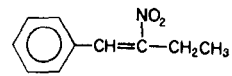
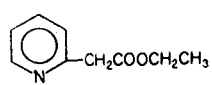
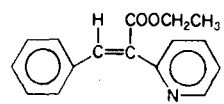
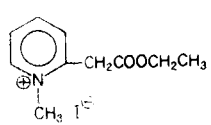
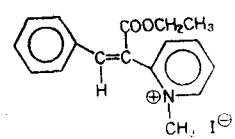
Uwaga! Ze względu na trujące właściwości malononitrylu reakcję należy prowadzić pod sprawnie działającym wyciągiem.

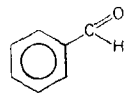
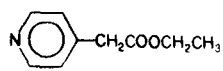
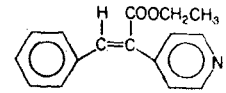
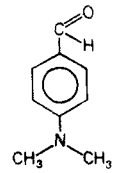
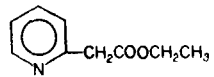
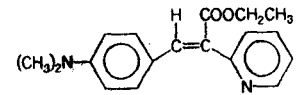
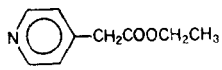
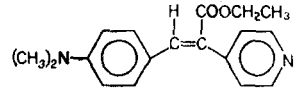
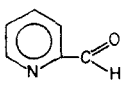
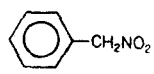
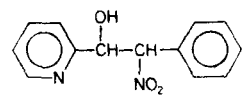
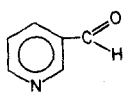
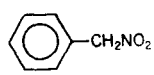
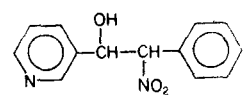
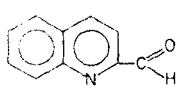
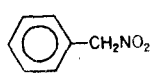
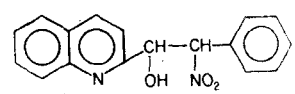
10.5.10. Kondensacja Knoevenagela — modyfikacja Cope'a

Metoda A [57]. Mieszaninę 0,5 mola cząsteczek cyjanooctanu etylu, 0,6 mola cząsteczek ketonu, 0,05 mola cząsteczek octanu amonowego, 0,1 mola cząsteczek lodowatego kwasu octowego i 50 cm^3 benzenu ogrzewa się w aparaturze zaopatrzonej w nasadkę azeotropową. Po zakończeniu wydzielania wody ogrzewanie kontynuuje się przez 1 h, po czym mieszaninę chłodzi się i przemywa trzykrotnie wodą (po 100 cm^3). Połączone roztwory wodne ekstrahuje się dwukrotnie niewielką ilością benzenu. Ekstrakty łączy się z roztworem benzenowym, suszy i usuwa rozpuszczalnik. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.13).

Metoda B [57]. Do reakcji stosuje się mieszaninę 0,25 mola cząsteczek cyjanooctanu etylu, 0,25 mola cząsteczek ketonu, 0,05 mola cząsteczek octanu amonowego, 0,2 mola cząsteczek lodowatego kwasu octowego i 50 cm^3 benzenu. Ogrzewanie i wydzielanie produktu prowadzi się jak w metodzie A (tab. 10.13).

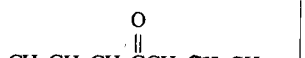
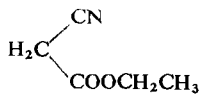
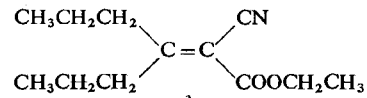
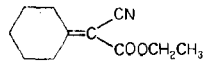
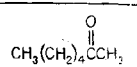
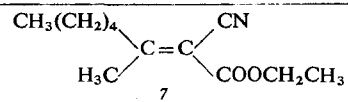
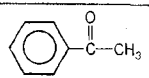
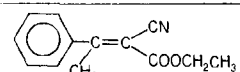
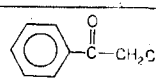
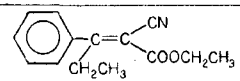
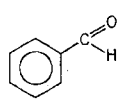
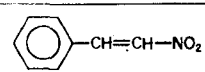
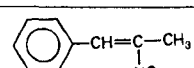
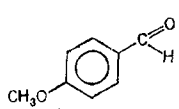
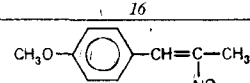
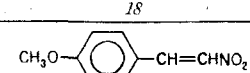
Kondensacja Knoevenagela aldehydów aromatycznych

Substraty		Metoda	Produkt			
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	$CH_3CH_2NO_2$ *2*	**B**	 *3*	—	48–49	85
	$CH_3CH_2CH_2NO_2$ *4*	**B**	 *5*	125–126/13	—	70
 *6*	$CH_3CH_2NO_2$ *2*	**B**	 *7*	—	64–65	60
	$CH_3CH_2CH_2NO_2$ *4*	**B**	 *8*	125–129/13	—	70
	 *9*	**A**	 *10*	160–161/1,5	—	45
	 *11*	**A**	 *12*	—	227–228	35

Substraty		Metoda	Produkt			
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *6*	 *13*	A	 *14*	175–176/2,5	—	75
 *15*	 *9*	A	 *16*	—	127–128	75
	 *13*	A	 *17*	—	101–102	90
 *18*	 *19*	C	 *20*	—	106–107	85
 *21*	 *19*	C	 *22*	—	117–118	85
 *23*	 *19*	C	 *24*	—	132–133	40

Kondensacja Knoevenagela — modyfikacja Cope'a

Tabela 10.13

Substraty		Metoda	Produkt			
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	**A** **B**	 *3*	136–137/15	—	50 80
4		**A**	 *5*	150–151/12	—	80
 *6*		**A**	 *7*	124–125/2,5	—	80
 *8*		**A** **B**	 *9*	136–137/2,5	—	60 70
 *10*		**B**	 *11*	136–138/2,5	—	70
 *12*	$H_3C—NO_2$ *13*	**C**	 *14*	—	58–59	60
	$CH_3CH_2—NO_2$ *15*	**C**	 *16*	—	64–65	55
 *17*		**C**	 *18*	—	44–45	80
	$H_3C—NO_2$ *13*	**C**	 *19*	—	86–87	65

Metoda C [58]. Mieszaninę 0,05 mola cząsteczek aldehydu, 0,08 mola cząsteczek nitroalkanu, 0,03 mola cząsteczek octanu amonowego i 20 cm^3 lodowatego kwasu octowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 2 h. Po ostudzeniu dodaje się do wody z lodem a wydzielony produkt odsącza się i krystalizuje z alkoholu z dodatkiem węgla aktywnego. Bardzo czysty produkt otrzymuje się po destylacji z parą wodną (tab. 10.13).

10.5.11. Kondensacja Doebnera

Metoda A [59]. Do 10 cm^3 pirydyny dodaje się 0,02 mola cząsteczek aldehydu aromatycznego, 0,04 mola cząsteczek wodoromalonianu metylu i 0,25 cm^3 piperydyny. Mieszaninę ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej, a następnie postępuje według sposobu a) lub b):

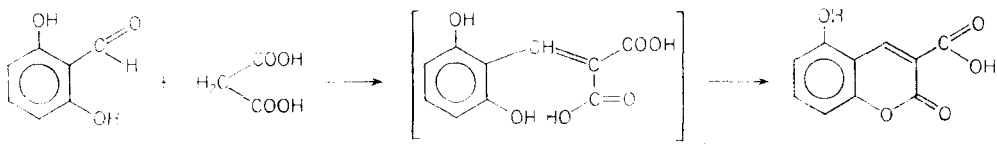
a) Po 6 h ogrzewania mieszaninę pozostawia się na noc w lodówce. Następnie odsącza się wydzielone kryształy i suszy po przemyciu niewielką ilością acetonu. Połączone przesącze zatęża się do niewielkiej objętości i po dodaniu 2-propanolu otrzymuje się następną porcję produktu.

b) Po 4 h ogrzewania oddestylowuje się pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, a krystaliczną pozostałość rozpuszcza w 10–15 cm^3 wrzącego acetonu. Do otrzymanego roztworu dodaje się wodę, aż do całkowitego wytrącenia estru. Po odsączeniu osad przemywa się niewielką ilością acetonu, a następnie krystalizuje z tego rozpuszczalnika (tab. 10.14).

Metoda B [60]. Mieszaninę 0,02 mola cząsteczek aromatycznego aldehydu, 0,04 mola cząsteczek kwasu malonoamowego, 10 cm^3 pirydyny i kilku kropli piperydyny ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej do czasu zaprzestania wydzielania gazu. Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się 25 cm^3 wrzącej wody. Po ostudzeniu roztworu uzyskuje się krystaliczny produkt (tab. 10.14).

Metoda C [61]. Mieszaninę 0,5 mola cząsteczek aldehydu aromatycznego, 1 mola cząsteczek kwasu malonowego, 200 cm^3 pirydyny i 0,05 mola cząsteczek piperydyny ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej do czasu zaprzestania wydzielania gazu (1–1,5 h). Następnie mieszaninę poreakcyjną wylewa się na lód, dodaje rozcieńczony kwas solny i odsącza wydzielony produkt, który można dodatkowo przekrystalizować z alkoholu etylowego, mieszaniny alkohol etylowy–woda, z wody, lub z heksanu (tab. 10.14).

10.5.12. Otrzymywanie kwasu 5-hydroksykumaryno-3-karboksylowego [62]

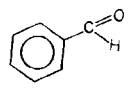
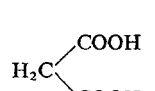
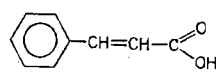
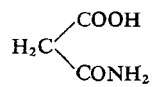
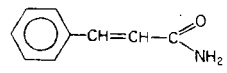
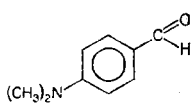
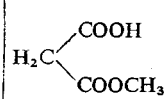
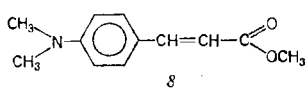
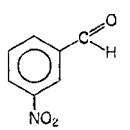
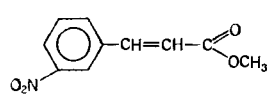
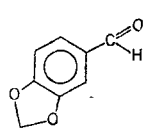
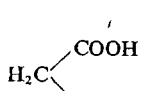
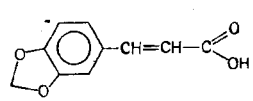
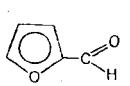
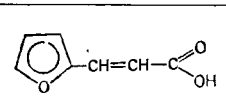


(10.62)

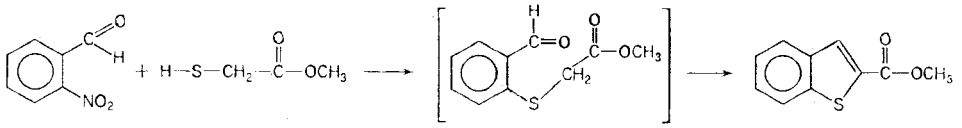
Mieszaninę 0,07 mola cząsteczek kwasu malonowego, 5 cm^3 bezwodnej pirydyny i 3 kropli aniliny ogrzewa się na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia kwasu malonowego. Do ciepłego roztworu dodaje się 0,035 mola cząsteczek aldehydu 2,6-dihydroksybenzoesowego i kontynuuje mieszanie, aż do zmętnienia roztworu. Lepką, pomarańczowo zabarwioną mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na 20 h. Następnie mieszaninę rozcieńcza się 50 cm^3 roztworu kwasu solnego o stężeniu 2 mol/dm^3. Wytrącone kryształy odsącza się i przemywa kilkoma niewielkimi porcjami eteru. Kwas 5-hydroksykumaryno-3-karboksylowy (t.t. 272–274°C) otrzymuje się z wydajnością 80%. Produkt można dodatkowo oczyścić przez krystalizację z nitrobenzenu.

Tabela 10.14

Kondensacja Doebnera

Substraty		Metoda	Produkt wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	C	 *3*	134–135	85
1	 *4*	B	 *5*	144–145	60
 *6*	 *7*	Ab	 *8*	134–136	95
 *9*	*7*	Aa	 *10*	122–124	85
 *11*	 *2*	C	 *12*	232–233	95
 *13*	*2*	C	 *14*	140–141	80

10.5.13. Otrzymywanie 2-benzotiofenokarboksylanu metylu [63]



(10.63)

Do roztworu 30 mmoli cząsteczek aldehydu *o*-nitrobenzoesowego i 5 g bezwodnego węglanu potasowego w 60 cm^3 dimetyloformamidu, w temp. 0°C, dodaje się powoli 30 mmoli tioglikolanu metylu. Całość miesza się przez 0,5 h w temp. 0°C a następnie przez 20 h w temp. 25°C, po czym mieszaninę wylewa się do zimnej wody i odsącza wydzielony produkt. Po krystalizacji z mieszaniny alkohol etylowy–woda 2-benzotiofenokarboksylan metylu (t.t. 72–73°C) otrzymuje się z wydajnością 50%.

10.5.14. Kondensacja Claisena

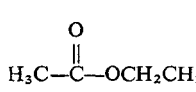
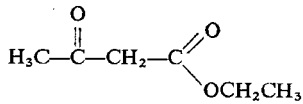
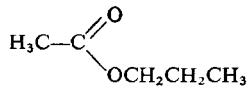
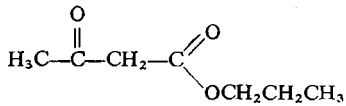
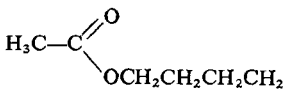
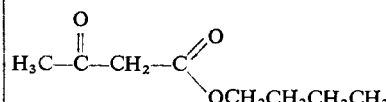
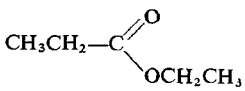
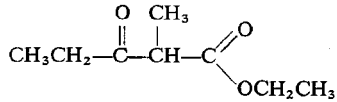
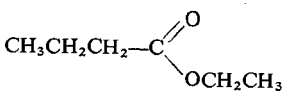
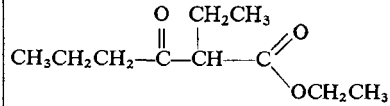
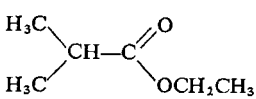
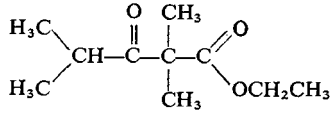
Metoda A. Samokondensacja octanów alkilowych z użyciem estru jako rozpuszczalnika [64]. W aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci umieszcza się 0,2 mola cząsteczek etanolanu sodowego (pozbawionego śladów alkoholu) oraz 1,2 mola cząsteczek octanu alkilu. Mieszając ogrzewa się całość pod chłodnicą zwrotną na wrzącej łaźni wodnej przez 6–8 h. Następnie mieszaninę ochładza się do temp. 10°C i mieszając zakwasza ostrożnie 36 cm^3 rozcieńczonego (1:2) kwasu octowego tak, aby temperatura nie przekroczyła 15°C. Mieszanie kontynuuje się do rozpuszczenia całego osadu, oddziela warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje cztery razy eterem (po 50 cm^3). Ekstrakt eterowy łączy się z warstwą organiczną i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.15).

Metoda B. Samokondensacja estrów etylowych niższych kwasów tłuszczowych [65]. Postępuje się jak w metodzie A, przedłużając czas ogrzewania dla estru propionowego do 16 h, a dla estru masłowego do 32 h (tab. 10.15).

Metoda C. Trifenylometylosód jako czynnik kondensujący [66]. Reakcję należy przeprowadzać w suchej, ochronnej atmosferze gazu obojętnego — azotu. Do roztworu 0,2 mola cząsteczek trifenylometylosodu w 1,4 dm^3 eteru dietylowego przy łagodnym mieszaniu dodaje się 0,2 mola cząsteczek izomaślanu etylu i po zamknięciu naczynia reakcyjnego pozostawia w temperaturze pokojowej na 60 h. Następnie mieszaninę zakwasza się 0,25 mola cząsteczek lodowatego kwasu octowego. Roztwór eterowy przemywa się 100 cm^3 wody i kilkakrotnie (niewielkimi porcjami) 10%-owym roztworem węglanu sodowego, aż do usunięcia nadmiaru kwasu. Po wysuszeniu ekstraktu eterowego bezwodnym siarczanem sodowym lub magnezowym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.15).

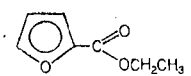
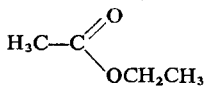
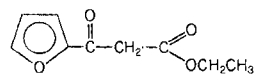
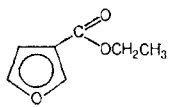
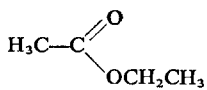
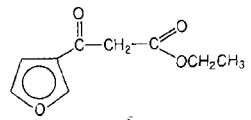
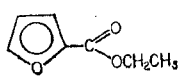
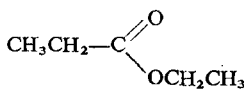
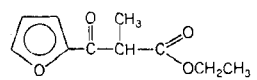
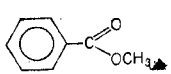
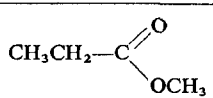
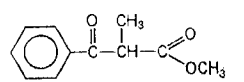
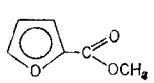
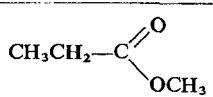
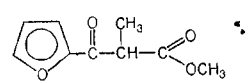
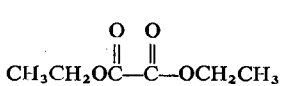
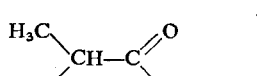
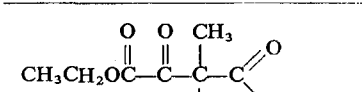
Tabela 10.15

Kondensacja Claisena

Ester wyjściowy	Metoda	Produkt wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 1	A	 2	69–72/16	70
 3	A	 4	78–80/16	60
 5	A	 6	90–92/16	60
 7	B	 8	88–90/16	45
 9	B	 10	102–105/16	40
 11	C	 12	118–119/20	60

10.5.15. Mieszana kondensacja Claisena

Metoda A. Sód metaliczny jako czynnik kondensujący [67]. W aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkraplacz i mieszadło, umieszcza się 1,2 mola cząsteczek aromatycznego estru i 400 cm^3 benzenu. Całość ogrzewa się do wrzenia i energicznie mieszając dodaje się sześciokrotnie, co 0,5 h, jednakowe porcje metalicznego sodu i alifatycznego estru. W sumie dodaje się 3,6 mola atomów sodu i 4,4 mola cząsteczek estru. Wrzącą mieszaninę dodatkowo ogrzewa się, mieszając, przez 12 h. Następnie na gorąco oddziela się nadmiar nieprzereagowanego sodu, sącząc przez watę szklaną. Oziębiony przesącz wylewa się, energicznie mieszając, do roztworu 350 cm^3 stężonego kwasu solnego w 1,4 dm^3 wody. Po rozpuszczeniu osadu oddziela się warstwę organiczną a wodną

Substraty		Metoda	Produkt		
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	**A**	 *3*	113–114/1,3	70
 *4*	 *2*	**A**	 *5*	114–116/1,3	65
 *1*	 *6*	**A**	 *7*	140- 143/13	45
 *8*	 *9*	**B**	 *10*	119–120/1,3	55
 *11*	 *9*	**B**	 *12*	114–116/2,5	40
 *13*	 *14*	**C**	 *15*	122–123/20	60

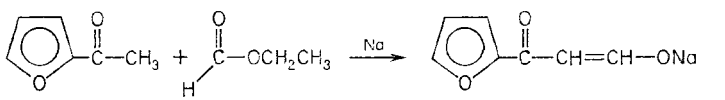
ekstrahuje benzenem. Połączone roztwory organiczne przemywa się 10%-owym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego do całkowitego usunięcia kwasu i na koniec wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym oddestylowuje się benzen, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.16).

Metoda B. Wodorek sodowy jako czynnik kondensujący [41]. W aparaturze, opisanej w metodzie A, umieszcza się 0,5 mola cząsteczek aromatycznego estru, 150 cm^3 benzenu i 1 mol cząsteczek wodorku sodowego. Do ogrzanej do wrzenia mieszaniny, mieszając, wkrapla się powoli w ciągu 4 h 0,5 mola cząsteczek alifatycznego estru. Po wkropleniu całości ogrzewanie i mieszanie kontynuuje się jeszcze przez 2 h, a następnie chłodzi się i dodaje 15 cm^3 metanolu, dla rozłożenia nieprzereagowanego wodorku. Mieszając przez 10 min dodaje się taką ilość eteru dietylowego, aby mieszanina była dostatecznie płynna. Po ochłodzeniu kolby w łaźni z lodem zawartość wylewa się powoli, mieszając, do równoważnej objętości wody z lodem, zawierającej 2,1 mola cząsteczek kwasu octowego. Po rozpuszczeniu osadu oddziela się warstwę organiczną a wodną ekstrahuje eterem (2×100 cm^3). Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą, roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym oddestylowuje się eter, a pozostałość poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.16).

Metoda C. Trifenylometylosód jako czynnik kondensujący [66]. Wskazane jest przeprowadzenie reakcji w ochronnej atmosferze suchego azotu. Do roztworu 0,2 mola cząsteczek trifenylometylosodu w 1,4 dm^3 eteru dodaje się 0,2 mola cząsteczek izomaślanu etylu, a po upływie 5 min wprowadza się 0,2 mola cząsteczek szczawianu dietylu. Reakcja jest egzotermiczna i roztwór nieco rozgrzewa się. Po 10 minutach dodaje się 0,25 mola cząsteczek lodowatego kwasu octowego i następnie 100 cm^3 wody. Oddzieloną warstwę eterową przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, następnie suszy bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje eter. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 10.16).

10.5.16. Mieszana kondensacja Claisena — formylowanie ketonów

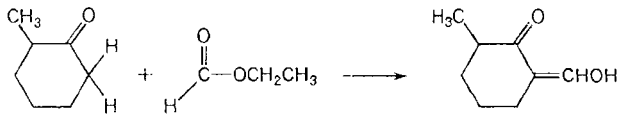
Metoda A. Otrzymywanie soli sodowej enolu aldehydu 2-furoilooctowego.



(10.64)

Reakcję przeprowadza się w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Do 0,3 mola atomów mocno rozdrobnionego sodu (najlepiej piasku sodowego) w 500 cm^3 absolutnego eteru dietylowego, mieszając, dodaje się 0,2 cm^3 absolutnego etanolu. Po upływie 10 min, ciągle mieszając, wkrapla się powoli w ciągu 1 h roztwór 0,3 mola cząsteczek 2-acetylofuranu i 0,3 mola cząsteczek świeżo destylowanego mrówczanu etylu w 100 cm^3 absolutnego eteru. Następnie całość miesza się przez 5–6 h i pozostawia na noc. Utworzony osad ciemnozabarwionej soli odsącza się i przemywa eterem (2×50 cm^3). Sól sodową enolu aldehydu 2-furoilooctowego otrzymuje się z wydajnością praktycznie ilościową.

Metoda B. Otrzymywanie 2-hydroksymetyleno-6-metylocykloheksanonu [68].

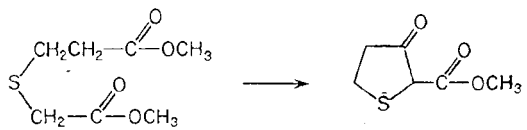


(10.65)

Reakcję przeprowadza się w ochronnej atmosferze suchego azotu. Do chłodzonej w wodzie z lodem zawiesiny 2 moli cząsteczek metanolanu sodowego w 750 cm^3 benzenu, mieszając, dodaje się powoli 1 mol cząsteczek 2-metylocykloheksanonu i 2 mole cząsteczek mrówczanu etylu. Po dodaniu całości pozostawia się reagującą mieszaninę w atmosferze azotu na noc, w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się zimną wodę, oddziela warstwę wodną, a benzenową przemywa starannie zimnym rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego. Połączone roztwory wodne przemywa się eterem i zakwasza kwasem solnym. Otrzymaną zawiesinę wysala się chlorkiem sodowym i ekstrahuje eterem. Ekstrakt eterowy po przemyciu nasyconym roztworem chlorku sodowego suszy się bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie oddestylowuje się eter, a pozostałość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. 2-Hydroksymetyleno-6-metylocykloheksanon (t. wrz. 76–77°C/11 hPa) otrzymuje się z wydajnością 70%.

10.5.17. Kondensacja Dieckmanna

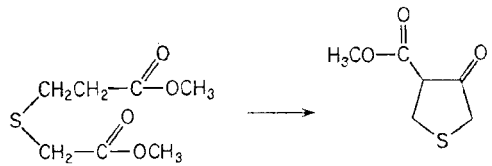
Metoda A. Cyklizacja 3-tiaadypinianu dimetylu w warunkach kontroli kinetycznej procesu. Otrzymywanie tetrahydro-3-tiofenono-2-karboksylanu metylu [69].



(10.66)

Do zawiesiny 0,8 mola cząsteczek metanolanu sodowego w 200 cm^3 absolutnego eteru dietylowego, mieszając, dodaje się powoli w ciągu 0,5 h 0,5 mola cząsteczek 3-tiaadypinianu dimetylu. W czasie dodawania utrzymuje się eter w stanie łagodnego wrzenia. Mieszanie kontynuuje się przez 5 h, a następnie zgęstniałą mieszaninę traktuje się 200 cm^3 zimnego 25%-owego kwasu octowego. Oddziela się warstwę eterową i po przemyciu roztworem wodorowęglanu sodowego, wodą i po wysuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym oddestylowuje eter. Pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. Tetrahydro-3-tiofenono-2-karboksylan metylu (t. wrz. 116–117°C/12 hPa) otrzymuje się z wydajnością 70%.

Metoda B. Cyklizacja 3-tiaadypinianu dimetylu w warunkach kontroli termodynamiczne procesu. Otrzymywanie tetrahydro-3-tiofenono-4-karboksylanu metylu [69].



(10.67)

Mieszając, dodaje się 0,5 mola cząsteczek 3-tiaadypinianu dimetylu do 3,5 dm^3 toluenu zawierającego 1,2 mola cząsteczek metanolanu sodowego, w temp. 80°C. Utworzony osad rozpuszcza się po upływie 1 h w temp. 80°C, a wtedy dodaje się w ciągu 20 min następną porcję 0,5 mola cząsteczek cyklizowanego sulfidu i ogrzewa do wrzenia, oddestylowując powoli w ciągu 4 h 200 cm^3 mieszaniny toluen–metanol. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1 dm^3 4%-owego roztworu kwasu solnego, oddziela warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahuje trzykrotnie eterem. Połączone roztwory organiczne suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i usuwa rozpuszczalniki przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się próżniowej destylacji frakcjonowanej. Tetrahydro-3-tiofenono-4-karboksylan metylu (t. wrz. 121–122°C/13 hPa) otrzymuje się z wydajnością 50%. Na skutek ustalenia się równowagi keto-enolowej otrzymany produkt częściowo krzepnie po ochłodzeniu.

Bibliografia

1. Stewart R., Yates K., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6355 (1958).
2. Yates K., Stewart R., *Can. J. Chem.*, **37**, 644 (1959).
3. Culbertson G., Petit R., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 741 (1963).
4. House H. O., „Nowoczesne reakcje syntezy organicznej", PWN, Warszawa 1979, str. 596.
5. Morrison J. D., Mosher H. S., „Asymetric Organic Reactions", tłumaczenie rosyjskie, „Mir", Moskwa 1973, str. 241.
6. Cram D. J., Abd Elhafez F. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952).
7. Morrison J. D., Mosher H. S., „Asymetric Organic Reactions", tłumaczenie rosyjskie, „Mir", Moskwa 1973, str. 153.
8. Cram D. J., Kopecky K. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2748 (1959).
9. Prelog V., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 308 (1953).
10. Micovic V. M., Mihailovic M. L., *J. Org. Chem.*, **18**, 1190 (1953).
11. Hutchins R. O., Milewski C. A., Maryanoff B. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3662 (1973).
12. Brown H. C., Subba Rao B. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2582 (1956).
13. Pettit G. R., Piatak D. M., *J. Org. Chem.*, **27**, 2127 (1962).
14. Chaikin S. W., Brown W. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 122 (1949).
15. Nyström R. F., Brown W. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2548 (1947).
16. Carrara G., Ettorre R., Fava F., Rolland G., Testa E., Vecchi A., *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4391 (1954).
17. Cordes E. H., Bull H. G., *Chem. Rev.*, **74**, 581 (1974).
18. Adams E. W., Adkins H., *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 1358 (1925).
19. Salmi E. J., *Chem. Ber.*, **71**, 1803 (1938).
20. MacKenzie C. A., Stocker J. H., *J. Org. Chem.*, **20**, 1695 (1955).
21. Nielsen A. T., Atkins R. L., DiPol J., Moore D. W., *J. Org. Chem.*, **39**, 1349 (1974).
22. Cook A. G., „Enamines: Synthesis, Structure and Reactions", Marcel Dekker, New York, London 1969.
23. White W. A., Weingarten H., *J. Org. Chem.*, **32**, 213 (1967).
24. Nelson P., Pelter A., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5142.
25. Weingarten H., White W. A., *J. Org. Chem.*, **31**, 4041 (1966).
26. Comi R., Franck R. W., Reitano M., Weinreb S. M., *Tetrahedron Letters*, **1973**, 3107.
27. Leonard N. J., Paukstelis J. V., *J. Org. Chem.*, **28**, 3021 (1963).
28. Tierientjev A. P., Gratscheva R. A., *Zh. Obshch. Khim.*, 28, 1167 (1958).
29. Brady O. L., Goldstein R. F., *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1959.
30. Kuehne M. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5400 (1959).
31. Glickman S. A., Cope A. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1017 (1945).
32. House H. O., „Nowoczesne reakcje syntezy organicznej", PWN, Warszawa 1979, str. 615.
33. Schurink H.B.J., *Org. Syn.*, Coll. Vol. **1**, 425 (1944).

34. Wittcoff H., *Org. Syn.*, Coll. Vol. 4, 907 (1963).
35. Nazarov J. N., Krasnaia Z. A., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, **1958**, 238.
36. Favre H., Schinz H., *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1368 (1958).
37. Astle M. J., Zaslowsky J. A., *Ind. Eng. Chem.*, **44**, 2869 (1952).
38. Jones G., *Org. Reactions*, **15**, 202 (1967).
39. Hann R. A., *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1974**, 1379.
40. Lehnert W., *Tetrahedron*, **30**, 301 (1974); **29**, 635 (1973).
41. Royals E. E., Turpin D. G., *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 5452 (1954).
42. Briese R. R., McElvain S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 1697 (1933).
43. Häusermann M., *Helv. Chim. Acta*, **34**, 1482 (1951).
44. Wenkert E., Bhattacharya S. K., Wilson E. M., *J. Chem. Soc.*, 1964, 5617.
45. Schuikin N. J., Belskij I. F., *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **137**, 622 (1961).
46. Vorländer D., Kunze K., *Chem. Ber.*, **59**, 2078 (1926).
47. Tsukerman S. W., Nikitchenko W. M., Lavruschin W. F., *Zh. Obshch. Khim.*, **32**, 2324 (1962).
48. Krasnec L., Durinda J., Szücs L., *Chem. Zvesti*, **15**, 558 (1961).
49. Lavrushin W. F., Tsukerman S. W., Artiemienko A. I., *Zh. Obshch. Khim.*, **31**, 3037 (1961).
50. Neunhoeffer O., Neunhoeffer H., *Chem. Ber.*, **95**, 102 (1962).
51. Korobova L. M., Livshitz I. A., *Zh. Obshch. Khim.*, **34**, 3419 (1964).
52. Weibull B., Matell M., *Acta Chem. Scand.*, 16, 1062 (1962).
53. Bragg D. R., Wibberley D. G., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 5074.
54. Hass H. B., Susie A. G., Heider R. L., *J. Org. Chem.*, **15**, 8 (1950).
55. Robertson D. N., *J. Org. Chem.*, **25**, 374 (1960).
56. Acker D. S., Hertler W. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3370 (1962).
57. Cope A. C., Hofmann C. M., Wyckoff C., Hardenbergh E., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3452 (1941).
58. Gairand C. B., Lappin G. R., *J. Org. Chem.*, **18**, 1 (1953).
59. Galat A., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 376 (1946).
60. Galat A., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2596 (1948).
61. Haworth R. D., Perkin W. H., jr, Rankin J., *J. Chem. Soc.*, 1924 (125) 1686.
62. Adams R., Bockstahler T. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5346 (1952).
63. Beck J. R., *J. Org. Chem.*, **37**, 3224 (1972).
64. Fisher N., McElvain S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1766 (1934).
65. Roberts D. C., McElvain S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 2007 (1937).
66. Hudson B. E., jr, Hauser C. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 3156 (1941).
67. Cybulski J., Praca doktorska, Uniwersytet Warszawski, Warszawa 1975.
68. Johnson W. S., Posvic H., *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1361 (1947).
69. Woodward R. B., Eastman R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2229 (1946).

Rozdział 11

WIĄZANIE POJEDYŃCZE WĘGIEL—AZOT I AZOT—WODÓR

11.1. **Reaktywność układu** $C—N\begin{matrix}\diagup Y\\ \diagdown X\end{matrix}$ 543

11.2. **N-Nitrozowanie amin i amidów** 545

11.3. **Nitrozowanie amin pierwszorzędowych** 547 11.3.1. Otrzymywanie soli diazoniowych 555. 11.3.2. Otrzymywanie fenoli 557. 11.3.3. Otrzymywanie eterów alkilowo-arylowych 557. 11.3.4. Otrzymywanie arylowych estrów kwasu octowego 560. 11.3.5. Odaminowanie amin aromatycznych 560. 11.3.6. Otrzymywanie chlorków arylowych 564. 11.3.7. Otrzymywanie bromków arylowych 566. 11.3.8. Otrzymywanie jodków arylowych 567. 11.3.9. Otrzymywanie cyjanków arylowych 568. 11.3.10. Otrzymywanie fluorków arylowych 569. 11.3.11. Otrzymywanie kwasów arsonowych 570. 11.3.12. Otrzymywanie związków nitrowych 572. 11.3.13. Otrzymywanie związków biarylowych 573. 11.3.14. Arylowanie wewnątrzcząsteczkowe 575. 11.3.15. Arylowanie związków nienasyconych. Reakcja Meerweina 576. 11.3.16. Otrzymywanie cynnolin (1,2-benzodiazyn) 578. 11.3.17. Otrzymywanie formazanów 579. 11.3.18. Otrzymywanie benzenoazomalononitryli 579

11.4. **Nitrozowanie amin drugorzędowych** 581 11.4.1. Otrzymywanie N-nitrozoamin 581

11.5. **Nitrozowanie amidów** 582 11.5.1. Hydroliza amidów poprzez nitrozowanie 583

11.6. **Alifatyczne związki diazowe** 584 11.6.1. Otrzymywanie diazoketonów 586. 11.6.2. Otrzymywanie kwasów i pochodnych kwasowych. Synteza Arndta-Eisterta 587. 11.6.3. Otrzymywanie halogenoketonów 589. 11.6.4. Otrzymywanie alkiloksyketonów 591. 11.6.5. Otrzymywanie alkoholu 4-metoksyfenacylowego 592

11.7. **N-Chlorowcowanie** 592 11.7.1. Otrzymywanie N-chloroamin, N-bromoamidów i N-chloroimidów 594. 11.7.2. Reakcja podbrominowa Hofmanna 595. 11.7.3. Reakcja Lossena — rozkład kwasu hydroksamowego 597. 11.7.4. Utleniające przegrupowanie amidów 597

11.8. **Utlenianie amin** 598 11.8.1. Otrzymywanie chinonów w reakcji utleniania amin 599

11.9. **Reakcja amin z karbenami** 600 11.9.1. Otrzymywanie izocyjanków 600. 11.9.2. Otrzymywanie N-alkiloformamidu w reakcji izonitrylowej 601

11.10. **Reaktywność czwartorzędowego kationu amoniowego względem czynników nukleofilowych** 602 11.10.1. Odbenzylowanie anionem tiofenolanowym 604. 11.10.2. Odmetylowanie glinowodorkiem litowym 604. 11.10.3. Odmetylowanie octanu amoniowego 605. 11.10.4. Redukcja sodem w bezwodnym amoniaku 606

11.11. **Przegrupowanie soli amoniowej poprzez α-karboanion** 606 11.11.1. Przegrupowanie Stevensa 609 11.11.2. Przegrupowanie Sommeleta 610

11.12. **Rozpad wiązania C—N w azirydynach** 610 11.12.1. Otrzymywanie diamin z azirydyny 610

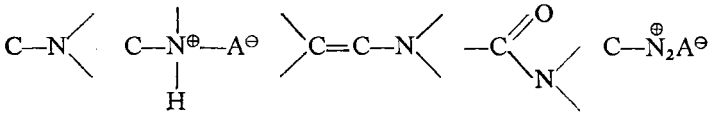
11.13. **Odalkilowanie amidów. Reakcja von Brauna** 611 11.13.1. Otrzymywanie bromopochodnych w reakcji von Brauna 613

11.14. **Synteza Gabriela** 613 11.14.1. Otrzymywanie alkiloftalimidów 614. 11.14.2. Hydroliza alkiloftalimidu — otrzymywanie amin 615. 11.14.3. Otrzymywanie trimetylenodiaminy 617. 11.14.4. Otrzymywanie 5-aminopentanolu 617

Bibliografia 618

11.1. REAKTYWNOŚĆ UKŁADU C—N(Y)(X)

Pojedyncze wiązanie węgiel-azot występuje w następujących związkach:



amina sól amoniowa enamina amid sól diazoniowa

Zastosowanie tych związków w syntezach wynika z różnorodnych właściwości układu C—N(Y)(X), w którym X, Y mogą być atomami wodoru, grupami alkilowymi, atomami chlorowca lub grupą NO. Typowe reakcje azotowych związków organicznych mogą przebiegać z rozerwaniem wiązania C—N albo bez jego naruszenia, z udziałem wolnej pary elektronowej atomu azotu. Najczęściej w syntezach wykorzystuje się:

1. Reakcje addycji elektrofilowej do nukleofilowego centrum aminy i przegrupowania zachodzące w produktach reakcji: a) N-nitrozowanie obejmujące diazowanie, reakcje soli diazoniowych, reakcje diazoalkanów i diazoketonów; b) N-chlorowcowanie obejmujące tworzenie chloroamin i bromoamidów, przegrupowania z udziałem nitrenu, reakcję podbrominową; c) utlenianie amin; d) reakcję amin z karbenami.

2. Reakcje przebiegające z rozerwaniem wiązania C—N: a) reakcja podstawienia w solach diazoniowych; b) redukcyjne rozerwanie wiązania C—N w czwartorzędowych solach amoniowych; c) otwarcie pierścienia amin cyklicznych; d) odalkilowanie amidów.

3. Reakcje addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej (omówione w rozdz. 10).

4. Reakcje wykorzystujące nukleofilowość i zasadowość amin: a) reakcja S_N2: $>N: + R{-}X \rightarrow >\overset{\oplus}{N}{-}R + X^{\ominus}$, b) reakcja tworzenia soli: $>N: + H^{\oplus} \rightarrow >\overset{\oplus}{N}{-}H$

Reaktywność układu C—N związana jest z obecnością wolnej pary elektronowej atomu azotu oraz z charakterem podstawników przy atomie azotu. Gdy są to atomy wodoru, reaktywność układu wiąże się ściśle z ich ruchliwością, czyli z kwasowością. Tak więc stała kwasowości pK_a^{AH} stanowiąc miarę kwasowości, jak i stała kwasowości sprzężonego kwasu $pK_a^{BH^{\oplus}}$ stanowiąc miarę zasadowości związku zmienia się znacznie w zależności od układu (patrz rozdz. 3).

Aminy alifatyczne

Zasadowość amin maleje w kolejności: $R_2NH > R_3N > RNH_2 > NH_3$. Grupy alkilowe powodują wzrost zasadowości aminy na skutek efektu indukcyjnego. Obserwowana wyższa zasadowość amin drugorzędowych niż trzeciorzędowych związana jest z efektem sterycznym dużych objętościowo grup alkilowych, które zmieniają geometrię układu w kierunku struktury płaskiej. Spadkowi zasadowości aminy towarzyszy wzrost kwasowości, przeja-

wiający się w zwiększeniu ruchliwości atomów wodoru. Kwasowy charakter wiązania N—H w aminach alifatycznych obserwuje się, podobnie jak dla NH_3 ($pK_a^{AH} = 34$, $pK_a^{BH^{\oplus}} = 9{,}24$), w reakcji z metalami alkalicznymi w środowisku niewodnym. Reakcja prowadzi do powstawania jonu amidkowego $RNH^{\ominus}$ lub $R_2N^{\ominus}$ o wartościach pK_a porównywalnych z wartością dla jonu $NH_2^{\ominus}$.

Aminy nienasycone

Z dwóch możliwych tautomerów, $-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-\underset{|}{\ddot{N}}-H \rightleftharpoons -\underset{|}{C}H-\underset{|}{C}=\ddot{N}-$, trwały jest tylko układ iminy (względnie trwałe są również winyloaminy (enaminy) $-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-NR_2$). W cząsteczce enaminy możliwość delokalizacji ładunku powoduje, żc ulegają one głównie atakowi czynników elektrofilowych na β-atomie węgla. Wyjątkowo trwały układ enaminy występujący w aminach aromatycznych oraz układ trzeciorzędowej (podstawionej) iminy występujący w aminach heteroaromatycznych jest wynikiem rezonansu stabilizującego układ.

Aminy aromatyczne

Mniejsza zasadowość atomu azotu związanego z pierścieniem aromatycznym ($pK_a^{AH} = 25$, $pK_a^{BH^{\oplus}} = 3$–5) spowodowana jest udziałem wolnej pary elektronowej azotu w rezonansie układu aromatycznego. Obecność podstawników w pierścieniu zmienia zasadowość amin aromatycznych zgodnie z teorią podstawników dla związków aromatycznych.

Aminy heteroaromatyczne

Zasadowość atomu azotu w pierścieniu sześcioczłonowym (pirydyna) jest porównywana z zasadowością amin aromatycznych. Natomiast w pięcioczłonowym pierścieniu pirolu ($pK_a = 15$) włączenie pary elektronowej atomu azotu w układ aromatyczny powoduje wzrost kwasowości atomu wodoru w wiązaniu N—H, co przejawia się tworzeniem trwałych soli pirolu z wodorotlenkami metali alkalicznych.

Aminy cykliczne o małych pierścieniach

Reaktywność azirydyny $\begin{array}{c} H_2C\text{———}CH_2 \\ \diagdown\ \ \diagup \\ N \\ H \end{array}$ i jej pochodnych wynika głównie z nietrwałości silnie naprężonego pierścienia trójczłonowego, podatnego na rozerwanie pod wpływem czynników nukleofilowych (H_2O, ROH, RSH, RNH_2 itp.).

Amidy

Wpływ sąsiedniej grupy karbonylowej polegający na możliwości tworzenia struktur granicznych $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\underset{|}{\ddot{N}}- \leftrightarrow -\overset{\overset{O^{\ominus}}{|}}{C}=\underset{|}{\overset{\oplus}{N}}-$ znacznie zmniejsza zasadowość atomu azotu ($pK_a^{AH} = 16$, $pK_a^{BH^{\oplus}} = 15$).

Imidy

Obecność dwóch grup karbonylowych sąsiadujących z wiązaniem N—H zwiększa jego kwasowość (pK_a = 10) tak, że imidy mogą tworzyć trwałe sole z wodorotlenkami metali alkalicznych.

Charakterystyka spektralna amin i amidów

Z czterech rodzajów stosowanych w analizie organicznej podstawowych badań spektroskopowych (IR, UV, NMR, spektrometria masowa), stwierdzenie obecności w związku organicznym pojedynczego atomu azotu w sposób najpewniejszy umożliwia spektrometria masowa, ponieważ w tym przypadku jon molekularny ma nieparzystą masę. Również wyraźne jest przeważnie pasmo odpowiadające *m/z* o jednostkę mniejszemu niż *m/z* jonu molekularnego, powstałe przez oderwanie atomu wodoru bądź od C_α, bądź od atomu azotu. Pasmo główne powstaje na ogół po rozerwaniu wiązania C_α—C_β względem heteroatomu, z pozostawieniem ładunku na części zawierającej ten heteroatom. Identyfikacyjna wartość spektroskopii w podczerwieni w przypadku pierwszo- i drugorzędowych amin i amidów związana jest z drganiami N—H (ν_{N-H}3400–3200 cm^{-1}). Charakterystyczne pasma amidów to $\nu_{C=O}$1690–1640 cm^{-1} (*pierwsze pasmo amidowe*) i δ_{N-H}1650–1500 cm^{-1} (*drugie pasmo amidowe*). Małą natomiast wartość diagnostyczną, tak dla amin jak i amidów, mają pasma drgań C—N.

Stosowalność protonowego rezonansu magnetycznego ogranicza występowanie sygnału protonu związanego z atomem azotu w szerokim zakresie δ ppm, uzależnione od rodzaju związku, rozpuszczalnika, temperatury itd. Jeśli proton ten ma charakter kwasowy, to identyfikacja sygnału może być ułatwiona przez wymianę N—H → N—D. Obserwuje się także charakterystyczne poszerzenia pasma protonu N—H, wywołane kwadrupolowym momentem jądra atomu azotu.

Spektroskopia w nadfiolecie nie ma w zasadzie znaczenia jako metoda identyfikacji prostych związków azotowych.

Szczegółowe dane dotyczące stosowania wymienionych metod zamieszczone są w rozdz. 2.

11.2. N-NITROZOWANIE AMIN I AMIDÓW

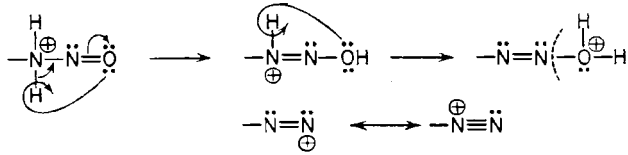
Reakcja nitrozowania polega na ataku czynnika nitrozującego O=N—Y na atom azotu związku organicznego. Reaktywność czynników nitrozujących maleje w kolejności: $NO^{\oplus}$ > NO—halogen > NO—NO_2 > NO—OH.

Pierwszy etap reakcji N-nitrozowania polega na ataku czynnika nitrozującego na atom azotu:

Dalsze przemiany zależą od charakteru grupy biorącej udział w reakcji.

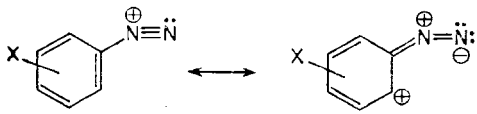
Nitrozowanie amin pierwszorzędowych

Nitrozowanie amin pierwszorzędowych prowadzi do utworzenia nietrwałego związku N-nitrozowego ulegającego dalszym przemianom:



Tworząca się sól diazoniowa jest całkowicie nietrwała w przypadku amin alifatycznych. Powstawanie przejściowego kationu $RN_2^{\oplus}$ potwierdzają dalsze reakcje przebiegające z udziałem karbokationu $R^{\oplus}$, np.: zmniejszenie lub zwiększenie pierścienia cykloalkiloamin (*reakcja Demjanowa*), przegrupowanie typu pinakolinowego 1,2-aminoalkoholi (*reakcja Tiffeneau*) itp. Ilościowe wydzielanie azotu z $RN_2^{\oplus}$ jest podstawą *metody van Slyke'a* oznaczania grup $-NH_2$, np. w aminokwasach.

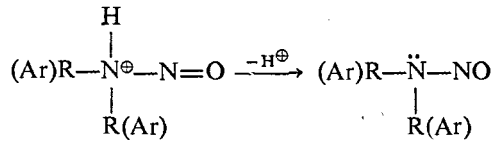
Sole diazoniowe otrzymywane z pierwszorzędowych amin aromatycznych $ArN_2^{\oplus}X^{\ominus}$ są trwałe w niskiej temperaturze. Ich trwałość wiąże się ze stabilizującym efektem struktur rezonansowych:



Trwałość ta zależna jest zarówno od charakteru podstawników, jak i od rodzaju anionu. Podstawniki pierwszego rodzaju znajdujące się w pozycjach 2 i 4 sprzyjają stabilizacji rezonansowej. Obecność grupy drugiego rodzaju w położeniu 3 lub obecność atomu chlorowca w położeniu 2 i 4 ułatwia diazowanie. Sole z anionem zawierającym azot są najmniej trwałe i rozkładają się wybuchowo. Chlorki, bromki i siarczany diazoniowe wykazują w roztworach dostateczną trwałość do przeprowadzenia reakcji w niskiej temperaturze. W stanie stałym są również nietrwałe i rozkładają się wybuchowo. Trwałe i bezpieczne w użyciu są fluoroboran y i inne sole typu $ArN_2X \cdot MeX_2$.

Nitrozowanie amin drugorzędowych

Zarówno w przypadku alifatycznych jak i aromatycznych amin drugorzędowych, reakcja kończy się odszczepieniem protonu od pierwotnego produktu nitrozowania:

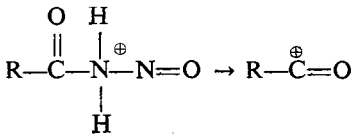


Powstaje N-nitrozoamina, nierozpuszczalna w środowisku kwaśnym. W obecności nadmiaru kwasu możliwe jest w przypadku amin aromatycznych przejście grupy N-nitrozowej w pozycję 4 pierścienia. Aminy trzeciorzędowe nie dają produktów wskazujących na trwałe N-nitrozowanie. Aminy aromatyczne dają jako produkt końcowy C-nitrozopochodne

w pierścieniu. Aminy typu N,N-dimetylobenzyloaminy mogą ulegać skomplikowanym przemianom, prowadzącym w konsekwencji do utleniającego odaminowania pierścienia (z $ArCH_2N(CH_3)_2$ otrzymuje się ArCHO).

Nitrozowanie amidów pierwszorzędowych

Analogicznie jak w przypadku amin pierwszorzędowych, pod wpływem czynnika nitrozującego powstaje nietrwały produkt, który rozpada się z utworzeniem kationu acyliowego reagującego z rozpuszczalnikiem:



Reakcja otrzymywania kwasów karboksylowych przez działanie kwasem azotawym na amidy pierwszorzędowe ma znaczenie w tych przypadkach, gdy zawodzą inne metody hydrolizy, na przykład ze względów przestrzennych.

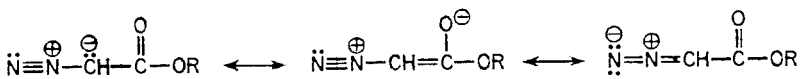
Nitrozowanie N-podstawionych amidów (acyloamin)

W reakcji powstają trwałe w środowisku kwaśnym N-nitrozoamidy. Szczególne znaczenie mają pochodne metylomocznika $CH_3—N(NO)—CONH_2$ i sulfonamidów $Ar—SO_2—N(NO)—CH_3$, których alkaliczny rozpad prowadzi do diazometanu CH_2N_2.

Amidy N,N-dipodstawione nie ulegają reakcji nitrozowania.

Nitrozowanie w układzie $NH_2—CH_2—Y$

Gdy oddziaływanie grupy Y prowadzi do wydatnego zmniejszenia zasadowości atomu azotu (Y = COOR, COR, NO_2 lub CN), działanie czynników nitrozujących powoduje tworzenie diazozwiązków, których względną trwałość można wyjaśnić sprzężeniem rezonansowym grupy diazowej i grupy Y, np. w diazoestrach:



11.3. NITROZOWANIE AMIN PIERWSZORZĘDOWYCH

Reakcję diazowania prowadzi się na ogół w środowisku kwaśnym (pH 1–3), gdyż w tych warunkach zwiększa się szybkość tworzenia jonu nitrozoniowego, chociaż jednocześnie następuje spadek stężenia wolnej aminy biorącej udział w reakcji (równowaga $—\ddot{N}H_2 \rightleftharpoons —\overset{\oplus}{N}H_3$ przesuwa się w prawo). W przypadkach, gdy niska zasadowość aminy spowodowana efektem podstawników utrudnia diazowanie, reakcję prowadzi się przy pH $\leqslant$ 1,

zwiększając tym samym udział jonu nitrozoniowego. Również wybór kwasu wprowadzonego do reakcji ma wpływ na przebieg reakcji diazowania. Ogólnie, reakcja przebiega lepiej w obecności kwasów chlorowcowodorowych (poprzez NO-chlorowiec) niż w kwasie siarkowym. W pewnych przypadkach korzystne jest użycie lodowatego kwasu octowego, który w dostatecznym stopniu wpływa na tworzenie się $NO^{\oplus}$, ale nie jest dość mocnym kwasem, aby całą aminę przeprowadzić w nieaktywną w reakcji diazowania sól amoniową. Niekorzystne tworzenie soli amoniowej ma jednak istotne znaczenie w reakcji selektywnego diazowania aminy aromatycznej, bez naruszenia aminy alifatycznej w związkach typu $H_2N—C_6H_4—(CH_2)_n—NH_2$. Gdy reakcja prowadzona jest przy pH < 3, grupa aminowa związana z pierścieniem ulega diazowaniu, podczas gdy grupa aminowa w łańcuchu alifatycznym nie ulega działaniu nitrozującemu, tworząc całkowicie sól amoniową.

Standardowym źródłem czynnika nitrozującego jest azotyn sodowy, którego reakcja z kwasem mineralnym prowadzi do powstania kwasu azotawego. Dla zapewnienia więc odpowiednich warunków reakcji konieczne jest użycie dwu- lub trzykrotnego molowo nadmiaru kwasu względem diazowanej aminy. Ze względu na nietrwałość soli diazoniowej, optymalna dla procesu diazowania temperatura wynosi 0–5°C. Ponadto należy przyjąć ogólną regułę, że im słabsza jest zasadowość aminy, tym bardziej stężony powinien być kwas, w którym prowadzi się diazowanie. Jednocześnie temperatura prowadzenia reakcji może być podwyższona i w przypadku bardzo słabo zasadowych amin reakcję prowadzi się nawet w temperaturze około 80°C. Wskazane jest intensywne mieszanie, ponieważ powstająca w pierwszym etapie sól aminy jest często w temperaturze około 0°C nierozpuszczalna w mieszaninie reagującej i reakcję prowadzi się w zawiesinie. Koniec reakcji diazowania — pojawienie się w mieszaninie wolnego kwasu azotawego — oznacza się papierkiem jodoskrobiowym, zgodnie z reakcją:

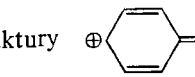
$$2HNO_2 + 2I^{\ominus} + 2H^{\oplus} \rightarrow 2NO + I_2 + 2H_2O$$

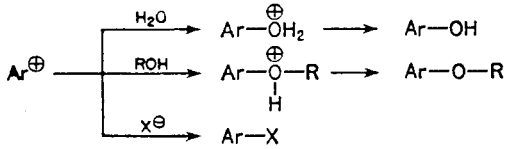
Gdy konieczne jest, ze względu na dalsze reakcje soli diazoniowej, usunięcie nadmiaru kwasu azotawego, wykorzystuje się jego reakcję z mocznikiem:

$$CO(NH_2)_2 + 2HNO_2 \rightarrow CO_2 + 2N_2 + 3H_2O$$

Nadmiar kwasu mineralnego usuwa się węglanem sodowym lub octanem sodowym.

Reakcja przebiegająca z udziałem aromatycznego kationu diazoniowego zależy od środowiska. Można wyróżnić kilka typów reakcji:

1. Reakcja S_N1, której szybkość zależy od szybkości tworzenia kationu $Ar—\overset{\oplus}{N}\equiv\ddot{N}$ → → $Ar^{\oplus} + N_2$. Etap ten przebiega ze zróżnicowaną szybkością, zależną od charakteru podsatwników w pierścieniu. Na przykład udział struktury  związanej z obecnością grup pierwszego rodzaju w pozycji 4 utrudnia dysocjację. Tworzący się kation arylowy reaguje następnie z nukleofilem:



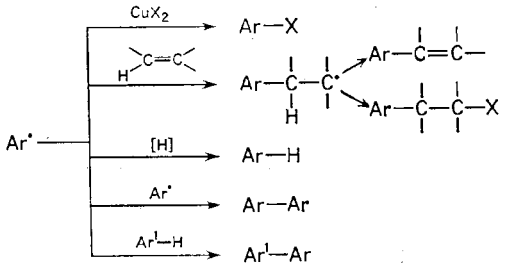
2. Reakcja rodnikowa — w środowisku obojętnym lub lekko zasadowym i w obecności jonów octanowych kation diazoniowy przechodzi w Ar—N=N—O—$COCH_3$, który ulega homolitycznemu rozkładowi

$$Ar\!-\!N{=}N\!-\!O\!-\!COCH_3 \longrightarrow Ar^{\bullet} + N_2 + CH_3COO^{\bullet}$$

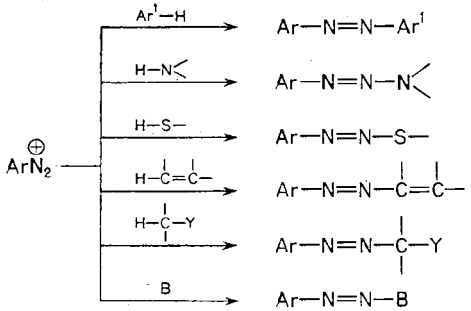
a produktem są związki wytworzone w reakcji rodników Ar·. Katalityczny wpływ na tworzenie się rodników arylowych z kationu diazoniowego wykazują sole jednowartościowej miedzi:

$$Ar\!-\!\overset{\oplus}{N}{\equiv}\ddot{N} + Cu^{I}X + X^{\ominus} \longrightarrow Ar^{\bullet} + N_2 + Cu^{II}X_2$$

Według tego mechanizmu zachodzi najwięcej znanych reakcji podstawienia grupy $-N_2^{\oplus}$:



3. Reakcje z udziałem kationu $ArN_2^{\oplus}$ jako czynnika elektrofilowego — udział struktury Ar—$\ddot{N}$=$N^{\oplus}$ wyjaśnia szereg reakcji podstawienia, w których kation diazoniowy odgrywa rolę czynnika elektrofilowego (reakcje sprzęgania i redukcji do hydrazyn):



$(B = SO_3^{2\ominus}, (C_6H_5)_3P)$

4. Reakcje aromatycznego podstawienia nukleofilowego — grupa $N_2^{\oplus}$, jako bardzo silny podstawnik drugiego rodzaju, umożliwia reakcje nukleofilowego podstawienia w pierścieniu aromatycznym. Reakcja ma zastosowanie do wprowadzania np. grupy —OH na miejsce atomu chlorowca lub grupy nitrowej, znajdujących się w pozycji 2 lub 4 w stosunku do grupy $-N_2$.

Reakcje soli diazoniowych zachodzące według mechanizmu S_N1 wykorzystuje się głównie do otrzymywania fenoli **11.3.2**, a także eterów alkilowo-arylowych **11.3.3**, arylowych estrów kwasu octowego **11.3.4** oraz fluorków arylowych **11.3.10.**

Kation soli diazoniowej w obecności różnych, na ogół łagodnych, czynników redukujących rozkłada się z wydzieleniem azotu dając produkt odaminowania aminy aromatycznej:

$$ArNH_2 \rightarrow ArN_2^{\oplus} \rightarrow ArH$$

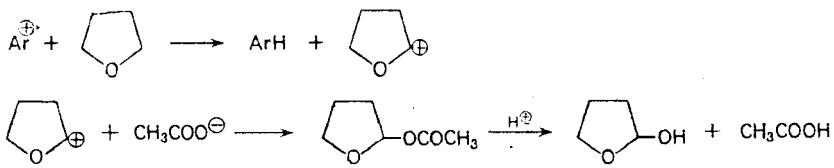
Najbardziej ogólne znaczenie ma kwas podfosforawy, którego mechanizm działania polega na reakcji wolnorodnikowej [1]:

$$Ar^{\cdot} + H_3PO_2 \rightarrow ArH + H_2PO_2^{\cdot} \xrightarrow{ArN_2^{\oplus}} Ar^{\cdot} + N_2 + H_2PO_2^{\oplus}$$

$$H_2PO_2^{\oplus} \xrightarrow{H_2O} H_3PO_3 + H^{\oplus}$$

Przebieg reakcji znacznie przyspiesza się przy zastosowaniu miedzi jako katalizatora wywołującego rozpad kationu $ArN_2^{\oplus}$ na rodnik $Ar^{\cdot}$ i N_2. Stosowanym również odczynnikiem redukującym sole diazoniowe do ArH jest alkohol (etylowy lub metylowy) [2], jednak w pewnych przypadkach równolegle zachodzi tworzenie eterów. Dla zwiększenia wydajności odaminowania, stosuje się redukcję alkoholem w obecności katalizatorów, przede wszystkim Cu(I), a także Cu(II) lub Zn. Gdy eteryfikacja jest procesem przeważającym, można sole diazoniowe redukować alkalicznym roztworem formaldehydu [3]. Wysoka reaktywność kationu $Ar^{\oplus}$ tworzącego się podczas rozkładu $ArN_2^{\oplus}$ wyjaśnia procesy odaminowania w pewnych środowiskach niewodnych, przebiegające z przeniesieniem anionu wodorkowego od rozpuszczalnika.

Przedmiotem badań był termiczny rozkład fluoroboranów w trzeciorzędowych aminach, fluorofosforanów w tetrametylomoczniku [4], a przede wszystkim chlorków w eterach: dioksanie, tetrahydrofuranie, 1,2-dimetoksyetanie [5]. Mechanizm rozkładu można przedstawić w następujący sposób:



lub

$$ArN_2^{\oplus}PF_6^{\ominus} \rightarrow Ar^{\oplus} + N_2 + PF_6^{\ominus}$$

$$Ar^{\oplus} + CH_3{-}N(CH_3){-}CON(CH_3)_2 \rightarrow ArH + {}^{\oplus}CH_2{-}N(CH_3){-}CON(CH_3)_2 \rightarrow$$

$$\xrightarrow{PF_6^{\ominus}} FCH_2{-}N(CH_3){-}CON(CH_3)_2 + PF_5$$

Dobrym czynnikiem redukującym fluoroborany diazoniowe okazał się $NaBH_4$ w metanolu lub dimetyloformamidzie [6] **11.3.5.**

Reakcje Sandmeyera są to reakcje wymiany grupy $-N_2^{\oplus}$ na chlor lub brom, katalizowane halogenkami miedziawymi (CuX w HX). Zgodnie z reakcjami przedstawionymi

w podrozdz. 11.3, wymiana biegnie przez stadium rodnika Ar$^{\bullet}$, który w następnym etapie reaguje z Cu(II)X_2 lub innym związkiem zdolnym do reakcji z rodnikami. Wymiana $-N_2^{\oplus}$ na —I zachodzi bez katalizatora miedziawego, jednak stadium rodnika arylowego jest prawdopodobne ze względu na łatwość przejścia $I^{\ominus} \rightarrow I^{\circ}$ (jod zastępuje więc miedź w jej katalitycznym działaniu). Brom (a z gorszymi wydajnościami i chlor) można wprowadzić do pierścienia aromatycznego na miejsce grupy diazoniowej bez użycia katalizatora, prowadząc reakcję diazowania w środowisku aprotonowym, np. w roztworze bromoformu [7] **11.3.6, 11.3.7, 11.3.8.** Typowym przykładem reakcji Sandmeyera jest również wymiana grupy diazoniowej na grupę cyjanową. Do jej przeprowadzenia konieczne jest użycie równomolowych ilości cyjanku miedziawego i diazowanej aminy. (Uwaga! W reakcji powstaje HCN — groźna trucizna!) Bezpieczeństwo zapewnia modyfikacja polegająca na prowadzeniu reakcji w środowisku alkalicznym [8]. W często stosowanym cyklu reakcji $ArNH_2 \rightarrow ArCOOH$ można ominąć etap reakcji Sandmeyera otrzymywania cyjanku, rozkładając fluoroboran diazoniowy karbonylkiem niklu w kwasie octowym; produktem jest kwas karboksylowy [9] **11.3.9.**

Ogólna metoda wprowadzania fluoru do pierścienia aromatycznego polegająca na termicznym rozkładzie stałych fluoroboranów diazoniowych (*reakcja Schiemanna* [10])

$$ArN_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow{\Delta} ArF + N_2 + BF_3$$

przebiega według mechanizmu S_Ni (reakcja wymaga ścisłej kontroli temperatury). Każdy fluoroboran ma charakterystyczną temperaturę rozkładu, niewiele wyższą od jego temperatury topnienia i niekontrolowany rozkład może doprowadzić do wybuchu. Bezpieczny sposób postępowania zapewnia z jednej strony rozcieńczenie fluoroboranu pięciokrotną ilością suchego piasku, a z drugiej — kontrola ogrzewania. Termiczny rozkład heksafluorofosforanu diazoniowego również prowadzi do ArF. Reakcję prowadzi się w zawiesinie (ksylen, olej parafinowy itp.). Jej wydajność jest wyższa niż przy rozkładzie ArN_2BF_4 [11]. Łagodny przebieg ma rozkład fluorku diazoniowego, otrzymanego przez bezpośrednie diazowanie aminy w bezwodnym HF [12], ale reakcja wymaga specjalnej aparatury, nie korodującej pod wpływem HF. Reakcję należy prowadzić w kolbie ze stopu niklu i miedzi (*stop Monela*) używając mieszadła ze stali kwasoodpornej. Rozkład soli diazoniowej wymaga użycia chłodnicy miedzianej. Uproszczeniem, umożliwiającym obserwację mieszaniny reakcyjnej, może być użycie otwartej metalowej zlewki, tak do diazowania jak i rozkładu soli diazoniowej **11.3.10.**

Grupa $N_2^{\oplus}$ kationu soli diazoniowej ulega podstawieniu przez kation arseninowy w reakcji katalizowanej przez Cu(I), a produktem jest kwas arsonowy (*reakcja Barta*) **11.3.11**:

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{AsO_3^{3\ominus}, H^{\oplus}, Cu} Ar—AsO(OH)_2$$

Wydajność produktów nie katalizowanej reakcji

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{NO_2^{\ominus}} Ar—NO_2$$

nie jest wysoka. Dobrą wydajność osiąga się prowadząc rozkład stałych soli diazoniowych (fluoroboranów [13], heksaazotynokobaltanów [14]) roztworem azotynu sodowego w obecności $CuSO_4$ i Cu_2O lub Cu. Reakcja przebiega podobnie jak reakcja Sandmeyera **11.3.12.**

Amfoteryczny wodorotlenek diazowy

$$ArN_2^{\oplus} \underset{H^{\oplus}}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} Ar{-}N{=}N{-}OH \underset{H^{\oplus}}{\overset{OH^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} ArN_2O^{\ominus}$$

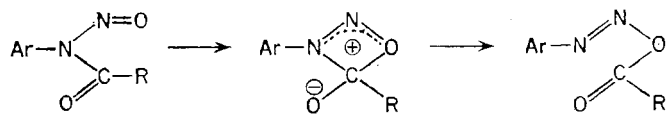
i jego pochodne, np. octany $ArN{=}N{-}OCOCH_3$, w środowisku słabo zasadowym ulegają powolnej reakcji rodnikowego rozpadu:

$$Ar{-}N{=}N{-}OY \rightarrow Ar^{\cdot} + N_2 + OY^{\cdot}$$

Jeśli reakcja prowadzona jest w obecności związku aromatycznego (w nadmiarze), to produktem jest niesymetryczny związek biarylowy (*reakcja Gomberga-Bachmanna* [15]):

$$Ar^{\cdot} \xrightarrow{Ar^1H} Ar{-}Ar^1$$

Modyfikacja metody polega na wstępnym nitrozowaniu N-acetyloamin i kolejnym przegrupowaniu [16] **11.3.13**:



Reakcje wewnątrzcząsteczkowego arylowania (*synteza Pschorra*) [17] można przedstawić ogólnym schematem

obejmującym otrzymywanie szeregu klas związków, jak fluoren i jego pochodne (Z = CH_2, C=O) [18, 19], policykliczne układy aromatyczne (np. Z = —CH=CH— [20], dibenzofuran (Z = O) [21], dibenzotiofen i inne analogi siarkowe (Z = S, SO_2, SO_2O, SO_2NH) [22–24], a także karbazol i jego pochodne (Z = NH) [25]. Cyklizacja związków zawierających azot (Z = —CONH— [26], $>NCH_3$ [27]) ma szczególne znaczenie w syntezie alkaloidów. Syntezę Pschorra prowadzi się najczęściej bez wyodrębniania soli diazoniowej w środowisku kwaśnym w obecności sproszkowanej miedzi. Wolnorodnikowy mechanizm odpowiada mechanizmowi *reakcji Sandmeyera-Gattermanna*) [28]. Cyklizację obserwuje się także w środowisku zasadowym, wówczas przebieg reakcji jest analogiczny do arylowania *metodą Gomberga-Bachmanna*. Synteza Pschorra może także przebiegać w środowisku silnie kwaśnym bez katalizatora. W tym ostatnim przypadku udowodniono tworzenie się kationu arylowego i jego udział w wewnątrzcząsteczkowym podstawieniu elektrofilowym [19]. Na przebieg reakcji mają wpływ efekty kierujące podstawników w obydwu pierścieniach aromatycznych, jak też względy przestrzenne (np. cyklizują tylko *cis*-pochodne stilbenu) **11.3.14.**

Rodnikowy rozpad soli diazoniowej katalizowany miedzią w środowisku polarnym (stosowany jest aceton) w obecności związku nienasyconego prowadzi do utworzenia

rodnika $Ar-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}\cdot$, który następnie stabilizuje się:

$$Ar-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}\cdot + CuCl_2 \rightarrow Ar-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-Cl + CuCl$$

lub

$$Ar-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}\cdot + CuCl_2 \rightarrow Ar-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}- + CuCl + HCl$$

Reakcja nosi nazwę *reakcji arylowania Meerweina* i przebiega z udziałem związków nienasyconych [29, 30]. Szybka reakcja z $CuCl_2$ zapobiega polimeryzacji, dlatego efektywnym katalizatorem jest sól miedziowa, a zawarte w niej śladowe ilości Cu(I) wystarczają do zapoczątkowania reakcji tworzenia $Ar^{\cdot}$ z $ArN_2^{\oplus}$. Obserwuje się jedak tworzenie szeregu produktów ubocznych, jak chloropochodnych aromatycznych w reakcjach typu reakcji Sandmeyera ($Ar^{\cdot} + CuCl_2 \rightarrow ArCl + CuCl$), produktów redukcji soli diazoniowych ($Ar^{\cdot} + CH_3COCH_3 \rightarrow ArH + CH_3COCH_2^{\cdot}$), tworzenie chloroacetonu ($CH_3COCH_2^{\cdot} + CuCl_2 \rightarrow CH_3COCH_2Cl + CuCl$) itd. Zasadniczym produktem jest na ogół związek chlorowany $Ar-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}-Cl$. Kierunek ataku $Ar^{\cdot}$ na wiązanie nienasycone, aktywowane sąsiedztwem grupy elektronobiorczej (np. C=O), jest uzależniony od trwałości rodnika $Ar-\overset{|}{\underset{|}{C}}-\overset{|}{\underset{|}{C}}\cdot$. Produkt łatwo ulega eliminacji HCl, co prowadzi do związku nienasyconego [31] **11.3.15.**

Elektrofilowe właściwości końcowego atomu azotu w kationie soli diazoniowej, wynikające z udziału struktury $Ar-\ddot{N}=\overset{\oplus}{N}$, pozwalają na przeprowadzenie szeregu reakcji nazywanych *reakcjami sprzęgania.* Ogólnie, kation diazowy nie jest mocnym elektrofilem, w związku z czym reakcje sprzęgania zachodzą tylko wtedy, gdy nukleofilowa aktywność drugiego składnika reakcji jest odpowiednio duża. Miejscem ataku może być odpowiednio aktywowany atom węgla, para elektronowa azotu, tlenu, siarki i innych nukleofilów. Elektrofilowość atomu azotu w grupie diazowej zależy od elektronobiorczych lub elektronodawczych właściwości podstawników w pierścieniu. Ze względu na równowagę $ArN_2^{\oplus} \rightleftharpoons ArN_2O^{\ominus}$ reakcje sprzęgania można prowadzić w zakresie pH 1–10.

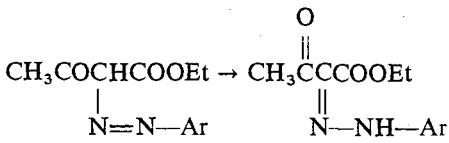
Sprzęganie ze związkami aromatycznymi przy atomie węgla

$ArN_2^{\oplus}$ bierze udział w aromatycznym podstawieniu elektrofilowym w pierścieniu aktywowanym obecnością podstawników elektronodonorowych, takich jak $-O^{\ominus}$, —OH, $-NH_2$, $-NR_2$,—NHR, a w szczególnych przypadkach także $-OCH_3$ lub $-CH_3$. Optymalne warunki dla sprzęgania z fenolami, pH 9–10, wynikają z silniejszej aktywacji pierścienia przez anion fenolanowy niż przez wolną grupę —OH. Natomiast aminy aromatyczne sprzęgają się w zakresie pH 5–9. Ponieważ za aktywację pierścienia odpowiedzialna jest wolna grupa aminowa, zatem przesunięcie równowagi amina $\rightleftharpoons$ sól aminy na korzyść tej drugiej w środowisku kwaśnym i związana z tym dezaktywacja pierścienia jest przyczyną braku reakcji

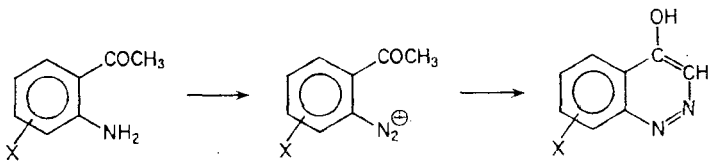
sprzęgania przy pH < 5. Powyższe rozważania dotyczą amin trzeciorzędowych. W przypadku amin pierwszo- i drugorzędowych reakcja jest dodatkowo komplikowana przez N-sprzęganie (patrz dalej). Reaktywne kationy diazoniowe sprzęgają się także z eterami (szczególnie polieterami) i polialkilobenzenami. Związki aromatyczne zawierające grupy elektronoakceptorowe (dezaktywujące) nie sprzęgają się z kationami diazoniowymi.

Sprzęganie ze związkami alifatycznymi przy atomie węgla

Kation diazoniowy sprzęga się z grupami metylenowymi i metylowymi aktywowanymi sąsiedztwem grupy elektronoakceptorowej, np. kwas malonowy i jego pochodne (malononitryl [32] **11.3.18**), 1,3-diketony, ester acetylooctowy [33]. Diazozwiązek otrzymany z estru acetylooctowego przegrupowuje się do monofenylohydrazonu α, β-dioksoestru:

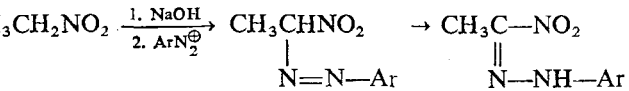


Arylohydrazony estrów α-oksokwasów otrzymane w tzw. *reakcji Jappa–Klingenmanna* są związkami wyjściowymi do produkcji indoli *metodą Fischera* (patrz rozdz. 6). Wewnątrzcząsteczkowe sprzęganie *o*-aminoacetofenonów prowadzi do pochodnych 1,2-benzodiazyny (cynnoliny) [34] **11.3.16**:

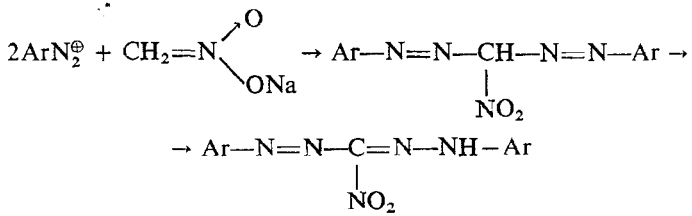


X=3-halogen, 6-halogen, 6-NO_2, 5-OCH_3

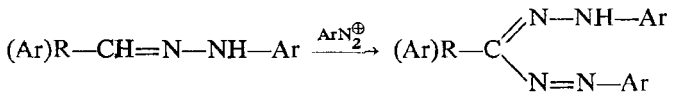
Inną grupą silnie aktywującą α-CH_3 lub α-CH_2 jest grupa nitrowa. Reakcja sprzęgania soli diazoniowych z alifatycznymi związkami nitrowymi zachodzi w środowisku alkalicznym, poprzez sól formy-*aci*. Produktem jest odpowiedni fenylohydrazon, tzn. produkt przegrupowania azozwiązku [35, 36]:



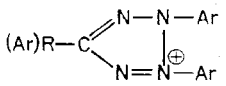
lub nitroformazyl [37]:



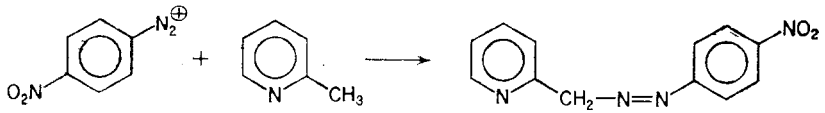
Ciekawą klasę związków tworzą produkty sprzęgania $ArN_2^{\oplus}$ i fenylohydrazonów alifatycznych i aromatycznych aldehydów, zwane *formazanami* [38] **11.3.17**,



których utlenienie daje *sole tetrazoliowe*:

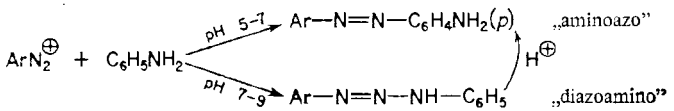


Aktywna grupa metylowa 2-metylopirydyny również ulega elektrofilowemu atakowi kationu diazoniowego [39]:



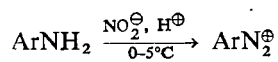
Sprzęganie przy atomie azotu

Sprzęganie kationu diazoniowego z aromatyczną aminą pierwszo- lub drugorzędową prowadzi do różnych produktów reakcji w zależności od pH środowiska:



Diazoaminozwiązek przegrupowuje się pod wpływem kwasów do aminoazopochodnych. Prawdopodobnie także normalny produkt C-sprzęgania powstaje poprzez nietrwały przy pH < 7 i samorzutnie przegrupowujący się związek „diazoamino". W sprzęganiu diazoaminowym biorą udział aminy alifatyczne pierwszo- i drugorzędowe. Produktem reakcji z aminą pierwszorzędową jest na ogół związek *bis*-diazoaminowy Ar—N=N—NR—N=N—Ar.

11.3.1. Otrzymywanie soli diazoniowych



Metoda A. Chlorki, bromki lub siarczany diazoniowe. Przygotowuje się wodny roztwór soli z 0,5 mola cząsteczek aminy, 1,3–1,5 mola cząsteczek stężonego kwasu solnego (110–140 cm^3), bromowodorowego (150–170 cm^3 48%-owego HBr) lub siarkowego (70–80 cm^3 stężonego H_2SO_4) i 200–400 cm^3 wody ogrzewając łagodnie do całkowitego przereagowania (rozpuszczenia soli aminy). Otrzymany roztwór oziębia się do temp. 0°C i następnie wkrapla wodny 20–30%-owy roztwór 0,5–0,6 mola cząsteczek azotynu sodowego z taką szybkością, aby temperatura utrzymywała się w granicach 2–5°C. Podczas wkraplania azotynu roztwór miesza się mechanicznie, mieszanie kontynuuje się jeszcze przez około 20 min i sprawdza koniec diazowania. Jeżeli jest to konieczne, usuwa się nadmiar HNO_2 dodając do mieszaniny reakcyjnej niewielką ilość mocznika. Otrzymany roztwór soli

diazoniowej natychmiast stosuje się do dalszych reakcji. Przy diazowaniu diamin (tetrazowaniu) stosunki ilościowe: amina–kwas–azotyn–woda należy przeliczyć odpowiednio do ilości grup aminowych.

Metoda B. Diazowanie w kwasie podfosforawym. Do 0,03 mola cząsteczek aminy dodaje się 0,45 mola cząsteczek H_3PO_2 (50%-owego) i 50 cm^3 wody, a następnie roztwór oziębia do temp. 5°C i, mieszając, wkrapla 0,033 mola cząsteczek azotynu sodowego (20%-owego) z taką szybkością, aby temperatura utrzymywała się w granicach 5–15°C. W celu zakończenia diazowania roztwór miesza się jeszcze przez 30 min w tej samej temperaturze.

Metoda C. Diazowanie kwasem nitrozylosiarkowym [40]. Roztwór 0,05 mola cząsteczek aminy w 40–80 cm^3 lodowatego kwasu octowego lub kwasu mrówkowego (wydajność nieco wyższa) wkrapla się do roztworu kwasu nitrozylosiarkowego w stężonym kwasie siarkowym (ogrzewając rozpuszcza się 0,05–0,06 mola cząsteczek stałego azotynu sodowego w 30 cm^3 stężonego kwasu siarkowego i następnie chłodzi się do temperatury pokojowej), cały czas mieszając i utrzymując temperaturę reakcji poniżej 17°C. Mieszanie kontynuuje się jeszcze przez około 30 min i sprawdza koniec diazowania w próbce rozcieńczonej wodą.

Metoda D. Diazowanie w kwasie octowym. Do roztworu 0,125 mola cząsteczek aminy w 250 cm^3 50%-owego kwasu octowego, oziębionego do temp. 0°C, dodaje się 50 g lodu i wkrapla 15%-owy roztwór 0,15 mola cząsteczek azotynu sodowego, energicznie mieszając i utrzymując temperaturę w granicach 0–5°C. Po 30 min dodatkowego mieszania w powyższej temperaturze sprawdza się koniec reakcji.

Metoda E_1. Stałe fluoroborany diazoniowe [2, 3]. Roztwór 0,2 mola cząsteczek aminy w 100 cm^3 50%-owego HBF_4 oziębia się do temp. 5°C i powoli wkrapla 0,22 mola cząsteczek 30%-owego roztworu azotynu sodowego, mieszając i utrzymując temp. 5–8°C. Otrzymaną stałą sól (ArN_2BF_4) odsącza się, przemywa na lejku kolejno kwasem fluoroborowym, alkoholem etylowym (dwa razy) i kilka razy eterem dietylowym. Wydajność 90–100%. Otrzymany fluoroboran należy natychmiast poddać dalszej przeróbce. **(Uwaga!** Stałe fluoroborany diazoniowe są na ogół bezpieczne, jednak niektóre, np. z grupą $—NO_2$ w pierścieniu, rozkładają się wybuchowo w temperaturze niewiele wyższej od pokojowej.)

Metoda E_2 [43]. Do oziębionego do temp. 5°C roztworu chlorku diazoniowego (metoda A) dodaje się oziębiony do temp. 10°C 40%-owy roztwór HBF_4 (w 10%-owym nadmiarze) lub równoważną ilość stężonego roztworu fluoroboranu sodowego, cały czas mieszając. Następnie całość miesza się jeszcze 30 min utrzymując temp. 10°C. Wytrącony fluoroboran diazoniowy przerabia się dalej jak w metodzie E_1.

Metoda F. Heksaazotynokobaltany diazoniowe [14]. Roztwór chlorku lub siarczanu diazoniowego (metoda A) zobojętnia się dodając go powoli do wodnej zawiesiny węglanu wapniowego. Wydziela się CO_2, roztwór silnie pieni się (aby zmniejszyć pienienie można dodać kilka cm^3 eteru dietylowego). Do zobojętnionego roztworu soli diazoniowej dodaje się porcjami stały heksaazotynokobaltan sodowy (w 15%-owym nadmiarze względem wyjściowej aminy), cały czas mieszając i utrzymując temp. 10–15°C. Reację można także przeprowadzić przez dodanie roztworu $ArN_2^{\oplus}X^{\ominus}$ do 20%-owego wodnego roztworu $Na_3Co(NO_2)_6$. Krystaliczny, żółtopomarańczowy osad powstaje w ciągu kilkunastu

minut. Po odsączeniu i przemyciu wodą a następnie eterem dietylowym otrzymany $(ArN_2^{\oplus})_3\ Co(NO_2)_6^{3\ominus}$ suszy się na powietrzu lub wilgotny poddaje przeróbce (wydajność 80–100%).

11.3.2. Otrzymywanie fenoli

$$ArNH_2 \xrightarrow[0°C]{NaNO_2,\ H^{\oplus}} ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{H_2O,\ \Delta} Ar—OH$$

Stosowana w reakcji woda stanowi jednocześnie rozpuszczalnik i czynnik nukleofilowy. Optymalna temperatura rozpadu jonu $ArN_2^{\oplus}$ wynosi 50–60°C. Lepszą na ogół wydajność reakcji osiąga się przez wprowadzenie zimnego roztworu soli diazoniowej do wrzącego rozcieńczonego kwasu siarkowego (ta modyfikacja stosowana jest także w przypadku trwalszych soli diazoniowych).

Metoda A. Roztwór chlorku lub siarczanu diazoniowego, otrzymany wg **11.3.1 (A)**, ogrzewa się na łaźni wodnej do temp. 60°C i utrzymuje w tych warunkach aż do całkowitego wydzielenia się azotu. Następnie oddestylowuje się fenol z parą wodną, destylat ekstrahuje eterem dietylowym (ewentualnie wcześniej wysalając roztwór), ekstrakt suszy i poddaje destylacji frakcjonowanej.

Metoda B [44, 45]. Wprowadza się małą porcję zimnego (temp. 5°C) roztworu chlorku lub siarczanu diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)**, do wrzącego 50%-owego kwasu siarkowego (znajdującego się w kolbie zestawu do destylacji z parą wodną) z taką szybkością, aby w kolbie utrzymywała się stała objętość cieczy. Objętość użytego roztworu kwasu powinna być równa całkowitej objętości roztworu soli diazoniowej (liczba moli cząsteczek H_2SO_4 powinna być 5–10 razy większa niż liczba moli cząsteczek diazowanej aminy). Zimny roztwór soli diazoniowej wprowadza się porcjami (40–50 cm^3) przez lejek z nóżką sięgającą poniżej poziomu cieczy w kolbie (uwaga: pienienie — należy zastosować odpowiednio dużą kolbę) przerywając na chwilę dopływ pary. Następną porcję roztworu soli diazoniowej dodaje się wtedy, gdy oddestyluje wytworzony wcześniej fenol. Destylat przerabia się analogicznie jak w metodzie A.

Metoda C [46]. Roztwór siarczanu diazoniowego, otrzymany wg **11.3.1 (A)** przy zastosowaniu czterokrotnego nadmiaru kwasu siarkowego w stosunku do ilości użytej aminy, dodaje się porcjami (10–20 cm^3) do wrzącego pod chłodnicą zwrotną 20%-owego wodnego roztworu kwasu siarkowego. Objętość użytego kwasu powinna być równa całkowitej objętości roztworu soli diazoniowej poddawanej przeróbce. Następną porcję kwasu dodaje się wtedy, gdy ustanie gwałtowne początkowo pienienie, związane z wydzielaniem się azotu. Następnie roztwór oziębia się, nasyca stałym Na_2SO_4 i ekstrahuje eterem dietylowym. Po oddestylowaniu eteru produkt oczyszcza się przez krystalizację (tab. 11.1).

11.3.3. Otrzymywanie eterów alkilowo-arylowych [47]

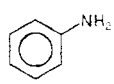
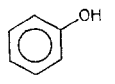
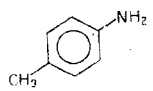
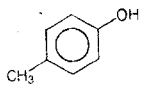
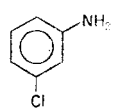
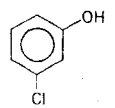
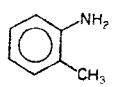
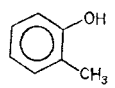
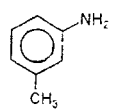
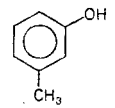
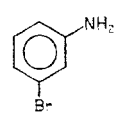
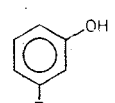
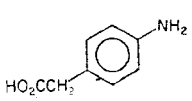
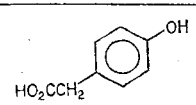
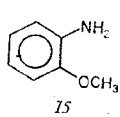
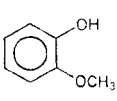
$$ArNH_2 \xrightarrow[\substack{HCl\\0°C}]{NaNO_2} ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow{ZnCl_2} (ArN_2^{\oplus})_2ZnCl_4^{2\ominus} \xrightarrow{ROH} Ar—O—R$$

Uwaga: W reakcji ubocznej na skutek redukującego działania alkoholu może powstawać ArH.

Do 0,1 mola cząsteczek roztworu chlorku diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)**, dodaje się powoli 0,06 mola cząsteczek (20%-owy nadmiar) stałego chlorku cynku, cały czas mieszając i utrzymując temperaturę około 5°C. Mieszanie w tej temperaturze kontynuuje

Tabela 11.1

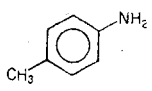
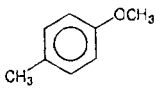
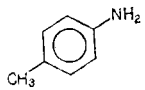
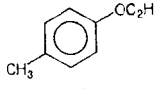
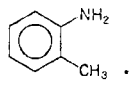
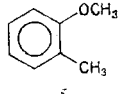
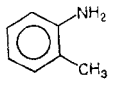
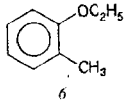
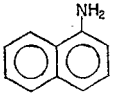
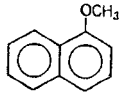
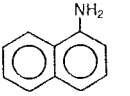
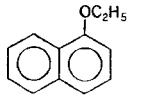
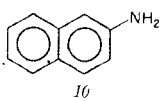
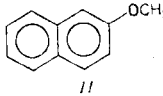
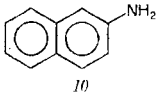
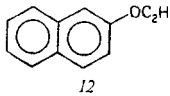
Otrzymywanie fenoli

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	180–183	42–43	60
 *3*	A	 *4*	196–202	35–36	60
 *5*	A	 *6*	—	31–32	65
 *7*	B	 *8*	69–71/8	33–34	80
 *9*	B	 *10*	80–82/8	—	80
 *11*	B [132]	 *12*	125–130/33	—	75
 *13*	C	 *14*	—	147–148 (woda)	100
 *15*	B	 *16*	105–106/33	29–30	50

się jeszcze przez 1 h. Następnie odsącza się wytworzoną sól podwójną, przemywa na lejku eterem dietylowym i pozostawia do wyschnięcia (nie dłużej niż kilka minut). Zawiesinę otrzymanej soli w 100–130 cm^3 alkoholu etylowego lub metylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do całkowitego wydzielenia się azotu (należy zachować ostrożność podczas dodawania alkoholu do soli diazoniowej i na początku ogrzewania mieszaniny).

Tabela 11.2

Otrzymywanie eterów alkilowo-arylowych

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	174–176	—	75
 *1*	 *3*	188–189, 71/20	—	75
 *4*	 *5*	171–172	—	70
 *4*	 *6*	181–184, 70/16	—	70
 *7*	 *8*	265–269 101–102/4	—	35
 *7*	 *9*	105–106/2,5	5–6	35
 *10*	 *11*	137–138/13	72–73 (etanol)	35
 *10*	 *12*	143–144/17	38 (etanol)	35

Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się 80% użytego alkoholu, a pozostałość poddaje destylacji z parą wodną. Destylat ekstrahuje się eterem dietylowym lub chloroformem, ekstrakt suszy się i oddestylowuje rozpuszczalnik. Produkt oczyszcza się przez destylację lub krystalizację (tab. 11.2).

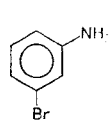
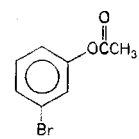
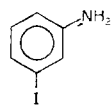
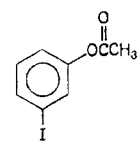
11.3.4. Otrzymywanie arylowych estrów kwasu octowego [48]

$$ArNH_2 \xrightarrow[\substack{HCl\\0°C}]{NaNO_2} ArN_2^{\oplus}Cl^{\ominus} \xrightarrow{HBF_4} ArN_2BF_4 \xrightarrow{CH_3COOH} Ar{-}O{-}COCH_3$$

0,2 mola cząsteczek fluoroboranu diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (E)**, i 200 cm^3 lodowatego kwasu octowego ogrzewa się ostrożnie pod chłodnicą zwrotną aż do całkowitego wydzielenia się azotu. Następnie pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) oddestylowuje się lotne składniki mieszaniny poreakcyjnej (nadmiar kwasu octowego), a pozostałość rozcieńcza wodą. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem dietylowym, ekstrakt przemywa rozcieńczonym roztworem $NaHCO_3$, następnie wodą i suszy stałym Na_2SO_4. Produkt wyodrębnia się przez destylację frakcjonowaną (tab. 11.3).

Tabela 11.3

Otrzymywanie arylowych estrów kwasu octowego

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 1	 2	95–96/2,5	50
 3	 4	132–133/9	65

11.3.5. Odaminowanie amin aromatycznych

$$ArNH_2 \rightarrow ArN_2^{\oplus} \rightarrow ArH$$

Metoda A [49]. Roztwór podfosforynu diazoniowego, otrzymany wg **11.3.1 (B)**, powoli doprowadza się do temperatury pokojowej (usuwając chłodzenie) i miesza jeszcze przez 4 h.

Następnie alkalizuje się wodnym roztworem NaOH i produkt ekstrahuje eterem dietylowym. Ekstrakt suszy się stałym KOH i poddaje destylacji frakcjonowanej†.

Metoda B. Oziębiony roztwór chlorku diazoniowego, otrzymany wg **11.3.1 (A)**, powoli wkrapla się do oziębionego w lodzie 30%-owego H_3PO_2 (stosunek molowy kwasu do chlorku 15:1). Natychmiast rozpoczyna się reakcja związana z wydzielaniem się azotu. Mieszaninę utrzymuje się przez kilkanaście godzin w łaźni z lodem, a następnie jeszcze kilkanaście w temperaturze pokojowej. Po całkowitym wydzieleniu się azotu oddziela się dolną warstwę (organiczną), a górną (wodną) ekstrahuje eterem dietylowym lub benzenem. Ekstrakty przemywa się 20%-owym roztworem NaOH, suszy bezwodnym K_2CO_3 i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizację.

Metoda C [40]. Oziębiony roztwór soli diazoniowej, otrzymany wg **11.3.1 (C)**, powoli wkrapla się do energicznie mieszanej zawiesiny tlenku miedziawego†† (stosunek molowy $Cu_2O/—NH_2$ 2:1) w 120–150 cm^3 absolutnego alkoholu etylowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej. Wydzielanie azotu rozpoczyna się natychmiast i przy szybko prowadzonej reakcji (szybkie wkraplanie) temperatura mieszaniny rośnie do 50–70°C. Po kilkunastu minutach od zakończenia wkraplania reakcja jest zakończona. Wydzielanie produktu: 1) (rozpuszczalnego w alkoholu) z mieszaniny poreakcyjnej odsącza się osad przemywając go na sączku wrzącym alkoholem, z połączonych przesączów produkt wytrąca się wodą i oczyszcza przez krystalizację; 2) mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza się 8-krotną objętością wody, odsącza wydzielony osad i suszy. Produkt reakcji ekstrahuje się z osadu chloroformem i po oddestylowaniu rozpuszczalnika krystalizuje.

Metoda D [50]. Do roztworu soli diazoniowej, otrzymanej wg **11.3.1 (C)**, dodaje się równą objętość oziębionego do temp. 5°C alkoholu etylowego i całość bardzo wolno ogrzewa do temp. 77–80°C. W tym czasie wydziela się azot. Dalej postępuje się jak w poprzedniej metodzie (C,1).

Metoda E [47]. Do energicznie mieszanej zawiesiny 0,05 mola atomów pyłu cynkowego w 50 cm^3 alkoholu metylowego lub etylowego (w kolbie pod chłodnicą zwrotną) bardzo małymi porcjami dodaje się sól podwójną $(ArN_2)_2ZnCl_4$, otrzymaną wg **11.3.3.** (**Uwaga!** Gdy reakcja jest prowadzona zbyt szybko lub w za dużej skali może nastąpić wybuch.) Po reakcji oddestylowuje się alkohol, a pozostałość destyluje z parą wodną. Produkt wyodrębnia się z destylatu przez ekstrakcję eterem dietylowym lub chloroformem, ekstrakt suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej.

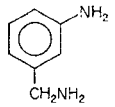
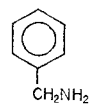
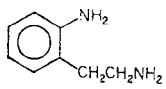
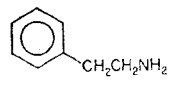
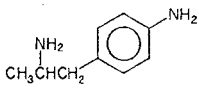
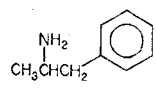
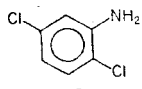
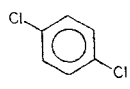
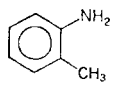
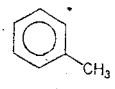
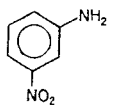
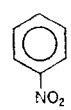
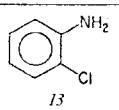
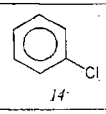
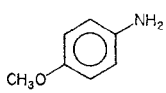
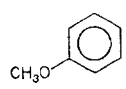
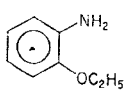
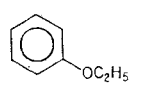
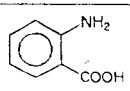
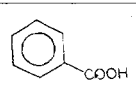
Metoda F. W dużej kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, przygotowuje się roztwór 30 cm^3 formaliny w 400 cm^3 10%-owego NaOH, oziębia do temp. 10°C i powoli wkrapla, energicznie mieszając, roztwór 0,2 mola cząsteczek chlorku diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)**. Gwałtowne wydzielanie się azotu powoduje silne pienienie cieczy. Zawartość

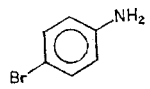
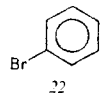
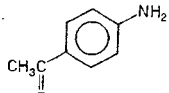
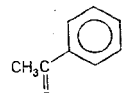
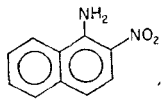
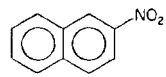
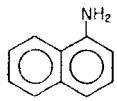
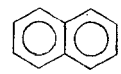
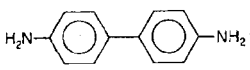
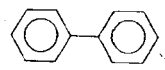
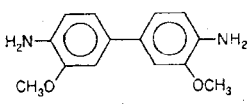
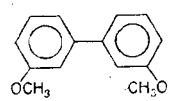
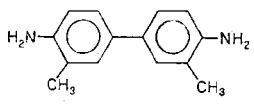
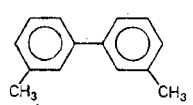
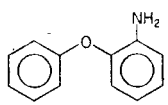
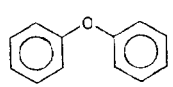
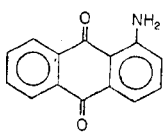
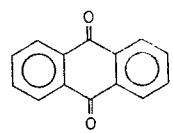
† Opisaną metodę stosuje się do selektywnego odaminowania (usunięcie aromatycznej grupy $—NH_2$ wobec nie reagującej w takich warunkach (pH < 3) grupy alifatycznej aminy).

†† Aktywny tlenek miedziawy otrzymuje się przez wytrącenie go z roztworu Cu_2Cl_2 silną zasadą, przemycie osadu kolejno wodą, alkoholem i eterem dietylowym, a następnie wysuszenie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Tabela 11.4

Odaminowanie amin aromatycznych

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	181–184	—	85
 *3*	A	 *4*	83–86/17	—	50
 *5*	A	 *6*	198–199 91–92/20	pikrynian: 145	80
 *7*	C_1	 *8*	—	52–53 (etanol)	55
 *9*	E	 *10*	110–111	—	70
 *11*	E	 *12*	84–85/13	—	60
 *13*	E	 *14*	45–46/40	—	65
 *15*	E	 *16*	154–157	—	70
 *17*	F	 *18*	168–170	—	75
 *19*	G	 *20*	—	120–121 (woda)	80

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *21*	G	 *22*	154–157	—	80
 *23*	G	 *24*	201–202	20–21	40
 *25*	D	 *26*	—	78–79 (etanol)	50
 *27*	E	 *28*	—	80–81 (etanol)	60
 *29*	B [133]	 *30*	—	70–71 (etanol)	60
 *31*	B [134]	 *32*	157–161/5	42–43 (etanol–woda 3:2)	60
 *33*	B	 *34*	114–115/4	5–7	75
 *35*	F	 *36*	126–128/13	27–28 (etanol)	60
 *37*	C_2	 *38*	—	286 sublimacja	75

kolby miesza się jeszcze przez kilka minut, a następnie pozostawia na 30 min od czasu do czasu wstrząsając. Następnie prowadzi się destylację z parą wodną, produkt ekstrahuje z destylatu, ekstrakt suszy i poddaje destylacji frakcjonowanej.

Metoda G. Rozkład fluorofosforanu diazoniowego w tetrametylomoczniku. Przygotowanie ArN_2PF_6 [11]. Do ochłodzonego (temp. 5°C) roztworu chlorku diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1** (A), mieszając, dodaje się w jednej porcji 65%-owy HPF_6 w ilości molowo odpowiadającej 20–40%-owemu nadmiarowi w stosunku do diazowanej aminy. Obserwuje się wzrost temperatury do 30–40°C. Po upływie 30 min całość oziębia się do temp. 5°C i odsącza wytworzony heksafluorofosforan diazoniowy przemywając go na sączku wodą i następnie mieszaniną eteru dietylowego i metanolu (4:1). Produkt suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem przez 12 h. Rozkład ArN_2PF_6 [4]. Do zlewki zawierającej 150–250 cm^3 tetrametylomocznika w temperaturze pokojowej dodaje się porcjami suchy ArN_2PF_6 (z 0,1–0,2 mola cząsteczek aminy). Reakcja związana z wydzielaniem azotu jest na ogół burzliwa, egzotermiczna, gdy jednak biegnie wolno, można mieszaninę podgrzewać nie przekraczając temp. 60°C. Po całkowitym wydzieleniu się azotu (1–1,5 h) mieszaninę poreakcyjną wlewa się do 500 cm^3 wody. Następnie prowadzi się destylację z parą wodną, destylat ekstrahuje, ekstrakt poddaje destylacji frakcjonowanej† (tab. 11.4).

11.3.6. Otrzymywanie chlorków arylowych

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{CuCl,\ HCl} Ar—Cl$$

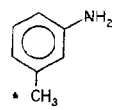
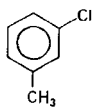
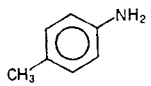
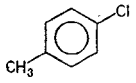
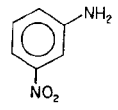
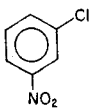
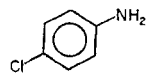
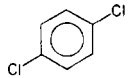
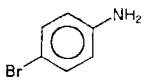
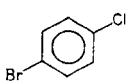
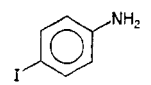
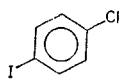
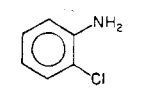
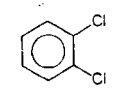
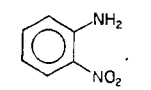
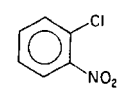
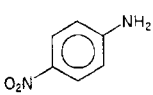
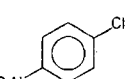
Metoda A. Do mieszanego i utrzymywanego w temp. 0–5°C roztworu 0,5 mola cząsteczek świeżo otrzymanego chlorku miedziawego w 250 cm^3 stężonego kwasu solnego powoli, porcjami, dodaje się zimny (temp. 5°C) roztwór 0,5 mola cząsteczek chlorku diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1** (A), i całość miesza mechanicznie aż do osiągnięcia przez mieszaninę temperatury pokojowej (usunąć chłodzenie). Następnie mieszaninę ogrzewa się ostrożnie, pod chłodnicą zwrotną, na łaźni wodnej aż do całkowitego wydzielenia się azotu, kontrolując ogrzewanie tak, aby reakcja nie była zbyt gwałtowna. Mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji z parą wodną. Produkt wydobywa się z destylatu przez ekstrakcję (ciekły) lub odsączenie (stały). Z kolei ekstrakt, jak i stałe produkty przemywa się roztworem NaOH i następnie wodą w celu usunięcia ewentualnie wytworzonego fenolu. Ekstrakt suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej, natomiast stały produkt oczyszcza się przez krystalizację.

Metoda B [51]. Katalizator — 0,125 mola cząsteczek świeżo otrzymanego CuCl w 150 cm^3 rozcieńczonego 1:1 kwasu solnego umieszcza się w dużej kolbie, oziębia do temp. 0°C w łaźni z lodem (lub dodając do roztworu 50 g lodu) i wkrapla 0,125 mola cząsteczek octanu diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1** (D), mieszając i utrzymując temp. 0–5°C. W tej temperaturze miesza się dalej roztwór przez 30 min i następnie pozostawia na 12 h dla całkowitego wydzielenia się azotu. Dalsze postępowanie jak w metodzie A (tab. 11.5).

† Procedura ulegnie modyfikacji, gdy produktem reakcji jest kwas. Wówczas mieszaninę poreakcyjną (po rozcieńczeniu wodą) zakwasza się stężonym kwasem solnym i odsączony surowy produkt krystalizuje.

Tabela 11.5

Otrzymywanie chlorków arylowych

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	46–48/23	—	80
 *3*	A	 *4*	44–45/13	—	80
 *5*	A	 *6*	116–117/16	45–46 (etanol)	90
 *7*	B	 *8*	—	53–54 (etanol)	75
 *9*	B	 *10*	196–197	67–68 (etanol)	75
 *11*	B	 *12*	226–227	57–58 (etanol)	65
 *13*	B	 *14*	179–180 84–86/24	—	45
 *15*	B	 *16*	118–120/11	32–33 (etanol)	70
 *17*	B	 *18*	112–114/11	82–83 (etanol)	70

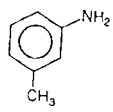
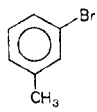
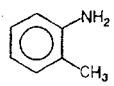
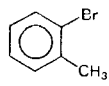
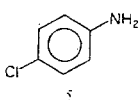
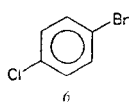
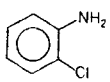
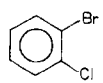
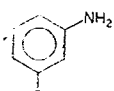
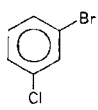
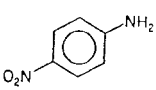
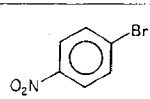
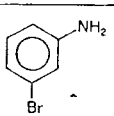
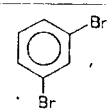
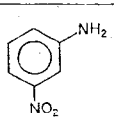
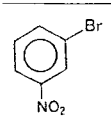
11.3.7. Otrzymywanie bromków arylowych

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{CuBr,\ HBr} Ar{-}Br$$

Metoda A. Produkt otrzymuje się podobnie jak ArCl (metoda A w **11.3.6**), poddając bromek diazoniowy katalitycznemu działaniu CuBr w HBr.

Tabela 11.6

Otrzymywanie bromków arylowych

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	70–71/20	—	60
 *3*	A	 *4*	78–80/27		60
 *5*	B	 *6*	196–197	67–68 (etanol)	80
 *7*	B C	 *8*	200–202	—	50 85
 *9*	B	 *10*	191–194	—	40
 *11*	B	 *12*	—	125–127 (etanol)	90
 *13*	B	 *14*	—	215–217	40
 *15*	C	 *16*	—	54–55 (etanol)	85

Metoda B. Roztwór octanu diazoniowego, otrzymany wg **11.3.1 (D)**, rozkłada się w obecności katalizatora CuBr w HBr, podobnie jak przy otrzymywaniu ArCl (metoda B w **11.3.6**).

Metoda C [26]. Diazowanie: Do mieszanego i utrzymywanego w temp. 5–10°C roztworu lub zawiesiny bromku amoniowego, otrzymanego z 0,1 mola cząsteczek aminy, 50 cm^3 40%-owego HBr i 125 cm^3 kwasu octowego, wprowadza się trójtlenek azotu aż do momentu, gdy mieszanina reakcyjna przyjmie trwałe ciemne zabarwienie, związane z pojawieniem się wolnego bromu w nadmiarze względem wymagań stechiometrii reakcji tworzenia soli diazoniowej $ArN_2^{\oplus}Br_3^{\ominus}$. Wymagany stosunek N_2O_3 do aminy wynosi 2,5–3 mol : 1 mol. Rozkład soli diazoniowej: Otrzymany zimny roztwór soli diazoniowej powoli (w ciągu 30 min) doprowadza się do temperatury około 45°C, kiedy to na ogół obserwuje się wyraźne wydzielanie się azotu. (**Uwaga!** Reakcja jest związana z pojawieniem się par bromu.) Temperaturę około 45°C utrzymuje się aż do całkowitego przereagowania, kończąc operację kilkuminutowym ogrzewaniem na wrzącej łaźni wodnej. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury pokojowej i powolnym strumieniem wlewa do 20%-owego roztworu NaOH (w ilości koniecznej do zalkalizowania środowiska, usunięcia fenolu i związania bromu). Ciekły produkt oddziela się, suszy i destyluje. Stały produkt ekstrahuje się, ekstrakt suszy, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje (tab. 11.6).

11.3.8. Otrzymywanie jodków arylowych

$$ArN_2^{\oplus}{}_{aq} \xrightarrow{KI,\ H_2O} Ar{-}I$$

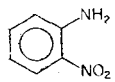
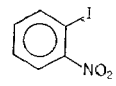
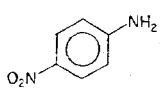
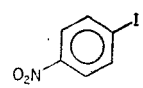
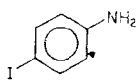
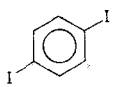
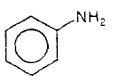
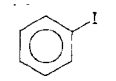
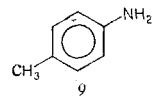
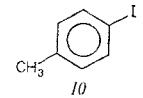
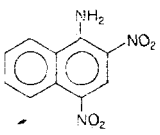
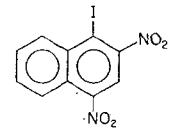
Metoda A [50]. Oziębiony (temp. 5–10°C) roztwór soli diazoniowej w kwasie octowym, otrzymany wg **11.3.1 (C)**, powoli dodaje się do mieszanego mechanicznie, nasyconego wodnego roztworu jodku potasowego (stosunek molowy KI do $ArNH_2$ 1:1) utrzymując temperaturę pokojową. Wydzielanie azotu powinno zachodzić równocześnie z mieszaniem reagujących roztworów. Po całkowitym wydzieleniu gazu (kilka godzin mieszania w temperaturze pokojowej, ewentualnie ogrzewanie na koniec) mieszaninę należy rozcieńczyć wodą, zdekantować warstwę wodną, a warstwę organiczną (dolną) wymieszać z roztworem $NaHSO_3$ w celu usunięcia jodu i następnie roztworem NaOH w celu usunięcia fenolu. Otrzymany produkt oczyszcza się przez krystalizację.

Metoda B. Roztwór octanu diazoniowego, otrzymany wg **11.3.1 (D)**, rozkłada się w obecności katalizatora — świeżo otrzymanego CuI w HI w sposób analogiczny, jak przy otrzymywaniu ArCl (metoda **B** w **11.3.6**). Otrzymany produkt, przed końcową destylacją lub krystalizacją, wytrząsa się z roztworem $NaHSO_3$ w celu usunięcia wolnego jodu.

Metoda C. Do zimnego (temp. 5–10°C) roztworu chlorku diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)**, powoli dodaje się, mieszając, wodny stężony roztwór jodku potasowego (1 mol cząsteczek KI/1 mol cząsteczek $ArNH_2$). Wydziela się azot, czasem gwałtownie. Mieszaninę pozostawia się na kilka godzin, ewentualnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną dla zakończenia wydzielania azotu. Następnie dekantuje się warstwę wodną, a dolną, organiczną, alkalizuje się i destyluje z parą wodną. Destylat rozdziela się, otrzymany produkt wytrząsa z roztworem $NaHSO_3$ (usunięcie wolnego jodu), suszy i destyluje lub krystalizuje (tab. 11.7).

Tabela 11.7

Otrzymywanie jodków arylowych

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	—	53–54 (etanol)	80
 *3*	A	 *4*	—	174–175 (etanol)	80
 *5*	B	 *6*	282–285	127–129 (etanol)	75
 *7*	C	 *8*	77–80/27	—	75
 *9*	C	 *10*	211–212	34–35 (etanol)	90
 *11*	A [51]	 *12*	—	181–183 (cellosolve)	80

11.3.9. Otrzymywanie cyjanków arylowych†

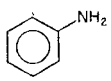
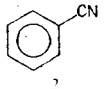
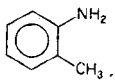
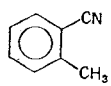
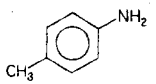
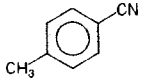
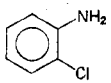
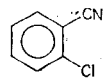
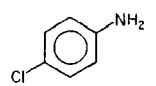
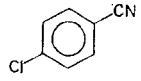
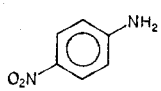
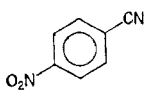
$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{CuCN} Ar{-}CN$$

Katalizator przygotowuje się przez rozpuszczenie cyjanku miedziawego w roztworze cyjanku sodowego o stężeniu 4 mol/dm³ (stosunek molowy CuCN/NaCN = 1:3). Na powierzchnię roztworu wlewa się 250 cm³ benzenu i mieszaninę oziębia do temp. 0–4°C. Energicznie mieszając, wprowadza się powoli roztwór chlorku lub siarczanu diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)**, wcześniej zobojętniony stałym Na_2CO_3 (podczas zobojętniania roztwór diazoniowy silnie pieni się, CO_2). Temperaturę reakcji utrzymuje się w granicach 0–5°C. Wydzielanie azotu powinno być natychmiastowe. Tworzący się cyjanek przechodzi do warstwy benzenowej. W celu zakończenia reakcji mieszaninę miesza się przez

† Do przeprowadzenia reakcji konieczne jest zachowanie stosunku: 1 mol cząsteczek CuCN/1mol cząsteczek $ArNH_2$.

Tabela 11.8

Otrzymywanie cyjanków arylowych

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	188–191	—	65
 *3*	 *4*	94–96/27	—	65
 *5*	 *6*	104–106/27	27–29	65
 *7*	 *8*	—	40–43 (woda–etanol)	70
 *9*	 *10*	—	90–91 (woda–etanol)	70
 *11*	 *12*	—	144–146 (woda–etanol)	70

kilkanaście minut w temp. 0–5°C, następnie powoli doprowadza do temperatury pokojowej, miesza jeszcze 2 h, w końcu ogrzewa w temp. 50°C pod chłodnicą zwrotną. Roztwór benzenowy suszy się, oddestylowuje benzen a pozostałość destyluje z parą wodną. Produkt wydziela się z destylatu przez ekstrakcję lub odsączenie i oczyszcza odpowiednio przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizację (tab. 11.8).

11.3.10. Otrzymywanie fluorków arylowych [12]

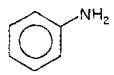
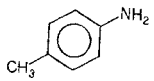
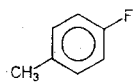
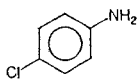
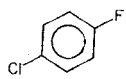
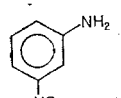
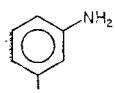
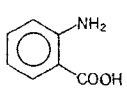
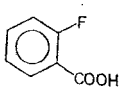
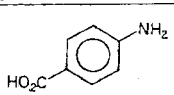
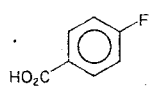
$$ArNH_2 \xrightarrow[0°C]{NaNO_2,\,HF} ArN_2^{\oplus}F^{\ominus} \rightarrow Ar{-}F$$

Do 0,1 mola cząsteczek aminy† dodaje się powoli 2 mole cząsteczek bezwodnego HF i mieszając diazuje stałym $NaNO_2$ (0,12 mola cząsteczek). Podczas diazowania utrzymuje się

† Reakcję prowadzi się w specjalnej aparaturze, opisanej w podrozdz. 11.3.

Tabela 11.9

Otrzymywanie fluorków arylowych

Substrat	Produkt			
	wzór	T. wrz. [°C]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	*2*	85–87	—	85
 *3*	 *4*	116–117	—	75
 *5*	 *6*	130–131	—	70
 *7*	*8*	203–205	2	40
 *9*	*10*	175–178	13	45
 *11*	 *12*	—	124–126 (woda)	55
 *13*	 *14*	—	182–183 (woda)	100

temp. 0–5°C. Następnie roztwór soli diazoniowej ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do zakończenia wydzielania się azotu. Po rozcieńczeniu mieszaniny poreakcyjnej wodą, produkt wydziela się przez destylację z parą wodną lub odsączenie. Destylat nasyca się solą, warstwę produktu oddziela się, suszy i destyluje. Stały produkt oczyszcza się przez krystalizację (tab. 11.9).

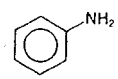
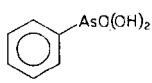
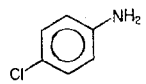
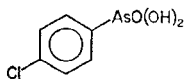
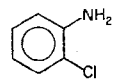
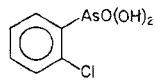
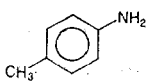
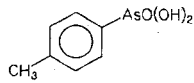
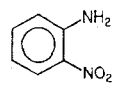
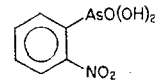
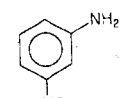
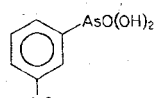
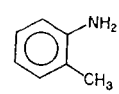
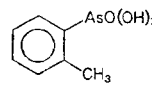
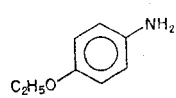
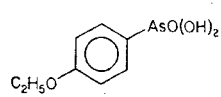
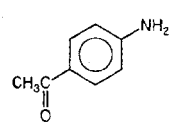
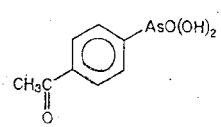
11.3.11. Otrzymywanie kwasów arsonowych

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{AsO_3^{3\ominus},\ H^{\oplus},\ Cu} Ar{-}AsO(OH)_2$$

Metoda A [53, 54]. Otrzymywanie arseninu: 0,6 mola cząsteczek arseninu otrzymuje się z 0,3 mola cząsteczek As_2O_3 i 1,8 mola cząsteczek NaOH w 500–550 cm^3 wody lub 0,3

Tabela 11.10

Otrzymywanie kwasów arsonowych

Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	156–158†	50
 *3*	A	 *4*	350 (rozkład)	70
 *5*	A	 *6*	186–187	60
 *7*	A	 *8*	300 (rozkład)	50
 *9*	B	 *10*	232–234	65
 *11*	B	 *12*	180–182	45
 *13*	B	 *14*	159–160	60
 *15*	B	 *16*	185–186	70
 *17*	B	 *18*	175–176	70

† Temperatura przejścia w bezwodnik.

mola cząsteczek As_2O_3 i 1 mola cząsteczek Na_2CO_3 w 250 cm^3 wody. Do otrzymanego roztworu dodaje się 0,05–0,1 mola cząsteczek $CuSO_4$ jako katalizatora.

0,5 mola cząsteczek chlorku diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)**, powoli wkrapla się do energicznie mieszanego roztworu arseninu (molowo 20% nadmiaru względem $ArNH_2$) utrzymując temp. 15–20°C. Podczas mieszania roztworów wydziela się azot i mieszanina silnie pieni się. Dla zakończenia reakcji mieszaninę ogrzewa się na łaźni wodnej w temp. 55°C. Następnie sączy się, przesącz zakwasza stężonym HCl i pozostawia do krystalizacji. W razie konieczności należy roztwór zatężyć. Produkt poddaje się rekrystalizacji z wody.

Metoda B [43]. Do mieszanego roztworu 0,4 mola cząsteczek arseninu sodowego w 600 cm^3 wody, zawierającego 0,05–0,06 mola cząsteczek CuCl, powoli małymi porcjami dodaje się zawiesinę 0,25 mola cząsteczek fluoroboranu diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (E)**, w 300 cm^3 zimnej wody, utrzymując w czasie reakcji temperaturę pokojową. Wydziela się azot, mieszanina pieni się. Następnie wkrapla się 100 cm^3 roztworu wodorotlenku sodowego (zawierającego 0,25 mola cząsteczek NaOH). Całość miesza się jeszcze przez 1 h i pozostawia na 12 h. Z kolei mieszaninę ogrzewa się przez 30 min w temp. 65°C i sączy. Do przesączu dodaje się stężony HCl (do pH 5) i znowu odsącza. Otrzymany przesącz zatęża się do 200 cm^3 i zakwasza do pH 3 (wobec czerwieni Kongo). Po oziębieniu z roztworu krystalizuje kwas arsonowy, który oczyszcza się przez krystalizację z wody (tab. 11.10).

11.3.12. Otrzymywanie związków nitrowych

$$ArN_2^{\oplus} \xrightarrow{NO_2^{\ominus}} Ar{-}NO_2$$

Metoda A. 0,2 mola cząsteczek siarczanu diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)**, zobojętnia się wlewając roztwór strumieniem do mieszaniny 50 g $CaCO_3$ i 100 g lodu, mieszając aż do zakończenia wydzielania CO_2. Zobojętniony roztwór dodaje się porcjami do ogrzanego do temp. 50°C roztworu 250 g $NaNO_2$ w 200 cm^3 wody. W celu całkowitego usunięcia wydzielającego się azotu mieszaninę ogrzewa się przez 10 min w temp. 70°C. Następnie prowadzi się destylację z parą wodną. Produkt zazwyczaj nie wymaga dalszego oczyszczania (ewentualnie można go przekrystalizować).

Metoda B. Stały heksaazotynokobaltan diazoniowy, otrzymany wg **11.3.1 (F)** z 0,05 mola cząsteczek, rozkłada się jednym z następujących sposobów [14]:

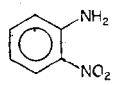
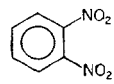
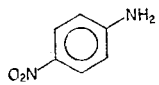
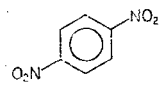
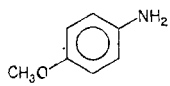
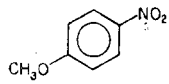
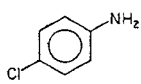
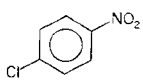
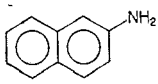
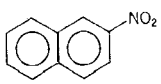
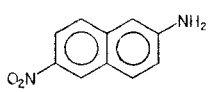
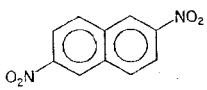
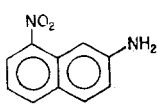
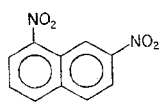
1. Sól diazoniową dodaje się porcjami do mieszanego roztworu 10 g $NaNO_2$, 10 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ i 4 g Cu_2O w 60 cm^3 wody, utrzymując temperaturę pokojową. Wydziela się azot, reakcja jest dosyć gwałtowna, ale czasem konieczne jest pozostawienie mieszaniny na kilka godzin. Wytworzony nitrozwiązek wydobywa się z mieszaniny poreakcyjnej przez destylację z parą wodną lub ekstrakcję (po uprzednim zalkalizowaniu).

2. Sól diazoniową rozkłada się dodając ją porcjami do zawiesiny 4 g Cu_2O w stężonym wodnym roztworze 10 g $NaNO_2$ i dalej postępuje jak w punkcie 1.

3. Wilgotną sól diazoniową miesza się z 30 cm^3 wody i w postaci zawiesiny dodaje do ogrzanego do temp. 60–70°C roztworu 15 g $NaNO_2$, 15 g $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ i 6 g Cu_2O

Tabela 11.11

Otrzymywanie związków nitrowych

Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	**A** [135]	 *2*	117–118 (woda, etanol lub kwas octowy)	70
 *3*	**A** [135]	 *4*	173–174 (etanol lub woda)	75
 *5*	B_1	 *6*	53–54 (etanol)	60
 *7*	B_2	 *8*	83–84	65
 *9*	B_1	 *10*	78–79 (etanol)	60
 *11*	B_3 [136]	 *12*	268 (kwas octowy)	40
 *13*	B_3 [136]	 *14*	154–156 (etanol)	45

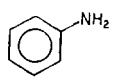
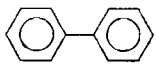
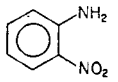
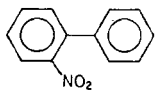
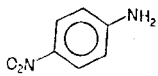
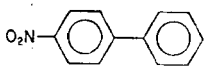
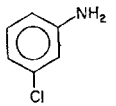
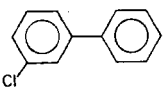
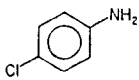
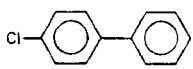
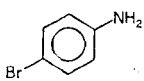
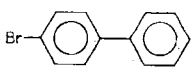
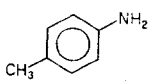
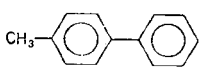
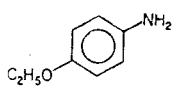
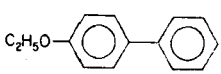
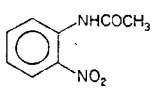
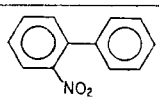
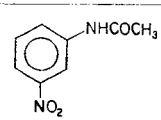
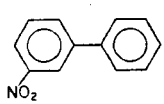
w 60 cm^3 wody. Azot wydziela się natychmiast, a po 15 min reakcja jest zakończona. Następnie odsącza się stałe produkty reakcji przemywając je wodą, roztworem węglanu sodowego i znowu wodą. Po osuszeniu pozostałość ekstrahuje się benzenem, ekstrakt suszy, oddestylowuje rozpuszczalnik, a produkt krystalizuje (tab. 11.11).

11.3.13. Otrzymywanie związków biarylowych

$$ArN_2^{\oplus} \rightarrow Ar^{\bullet} \xrightarrow{Ar^1H} Ar{-}Ar^1$$

Metoda A [55]. Klarowny roztwór 0,25 mola cząsteczek chlorku diazoniowego, otrzymany wg **11.3.1 (A)**, wkrapla się do 500 cm^3 mieszanego benzenu w temp. 5–10°C. Następnie,

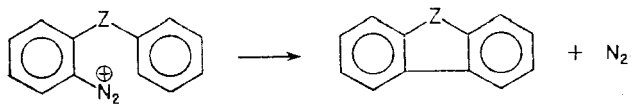
Otrzymywanie związków biarylowych

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A_2	 *2*	160–170/ /40–53	70–71 (etanol)	20
 *3*	A_1	 *4*	185–186/27	37–38 (eter naftowy)	45
 *5*	A_1	 *6*	—	113–114 (etanol)	60
 *7*	A_2	 *8*	150–160/8	—	25
 *9*	A	 *10*	180–185/27	77–78 (etanol)	35
 *11*	A_2	 *12*	170–175/11	90–91 (etanol)	45
 *13*	A_2	 *14*	180–185/40	44–46 (etanol)	20
 *15*	A_2	 *16*	170–175/20	72–73 (etanol)	30
 *17*	B	 *18*	172–175/16	35–36 (etanol)	60
 *19*	B	 *20*	225–230/47	59–60 (metanol)	60

nadal energicznie mieszając, wkrapla się: 1) 25%-owy roztwór 0,6 mola cząsteczek octanu sodowego lub 2) 15%-owy roztwór 0,75 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego. Mieszanie kontynuuje się przez 48 h w temperaturze pokojowej. Wydzielanie azotu zachodzi głównie w pierwszych trzech godzinach. Po zakończeniu reakcji oddziela się warstwę benzenową, przemywa wodą, suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się lub krystalizuje.

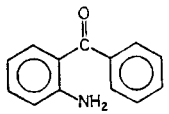
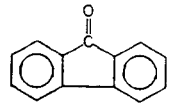
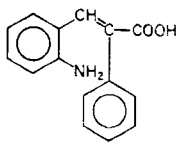
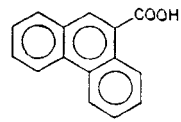
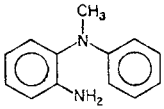
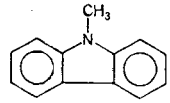
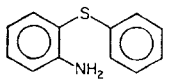
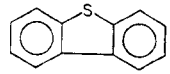
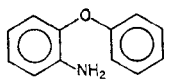
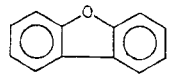
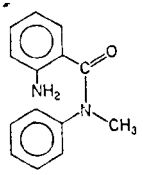
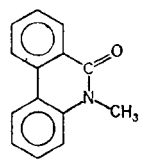
Metoda B [56]. Do mieszanego roztworu 0,1 mola cząsteczek acetylowanej aminy w mieszaninie 1,4 mola cząsteczek kwasu octowego, 0,2 mola cząsteczek bezwodnika octowego, 0,12 mola cząsteczek bezwodnego octanu potasowego i 1 g pięciotlenku fosforu wkrapla się 25%-owy roztwór 0,12 mola cząsteczek chlorku nitrozylu w bezwodniku octowym, utrzymując temp. 5–8°C. Mieszanie kontynuuje się przez 30 min, a następnie mieszaninę poreakcyjną rozcieńcza wodą z lodem. Otrzymaną nitrozopochodną ekstrahuje się 500 cm^3 benzenu, ekstrakt szybko przemywa wodą, dodaje środek suszący (Na_2SO_4) i pozostawia w temperaturze pokojowej dla wydzielenia się azotu (reakcja zachodzi w ciągu kilku–kilkunastu godzin; ewentualnie można ogrzewać do temp. 40°C, reakcja kończy się wtedy po 2–3 h). Po zakończeniu reakcji odsącza się środek suszący, z przesączu oddestylowuje benzen, a pozostałość krystalizuje lub destyluje (tab. 11.12).

11.3.14. Arylowanie wewnątrzcząsteczkowe



0,02 mola cząsteczek siarczanu diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1 (A)** (z wyjątkiem 2-aminobenzofuranu, z którego otrzymuje się chlorek diazoniowy wg **11.3.1 (A)**), przygotowuje się wg następującej modyfikacji w/w metod: na 1 mol cząsteczek aminy używa się 5–7 moli cząsteczek kwasu, a diazowanie prowadzi się w rozcieńczonym roztworze, tj. 100–200 cm^3 wody/0,02 mola cząsteczek aminy. Następny etap — cyklizację — przeprowadza się przez ogrzewanie roztworu soli diazoniowej w temp. 50°C aż do całkowitego wydzielenia się azotu. Przed ogrzewaniem do roztworu soli diazoniowej dodaje się 3 g pyłu Cu (metoda **b, c, f**) lub stężony kwas siarkowy, w takiej ilości, ażeby jego końcowe stężenie w roztworze wyniosło 50% (metoda **a, d**, e). Produkt reakcji wydziela się i oczyszcza następująco: **a, c**) ekstrakcja eterem dietylowym, przemycie ekstraktu 10%-owym wodorotlenkiem sodowym, suszenie, oddestylowanie eteru, krystalizacja lub destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem; **b**) odsączenie osadu i ekstrakcja zawartego w nim produktu wodnym rozcieńczonym roztworem amoniaku, zakwaszenie ekstraktu, odsączenie produktu i krystalizacja; **d, e**) destylacja z parą wodną, alkalizowanie destylatu, odsączenie stałego produktu i krystalizacja; **f**) ekstrakcja powstającej zawiesiny chloroformem na gorąco (oddzielnie ciecz, oddzielnie ciało stałe), przemycie połączonych ekstraktów 10%-owym wodorotlenkiem sodowym, suszenie i oddestylowanie rozpuszczalnika, krystalizacja (tab. 11.13).

Tabela 11.13

Substrat	Metoda wydzielania	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	a [137]	 *2*	—	83–85 (etanol woda)	55
 *3*	b [137]	 *4*	—	250–252	85
 *5*	c [137]	 *6*	190–196/15	88–90 (etanol)	65
 *7*	d [22]	 *8*	—	96–99 (etanol)	30
 *9*	e [23]	 *10*	—	84–86	45
 *11*	f [26a]	 *12*	—	108–109	50

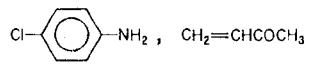
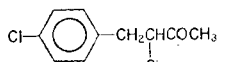
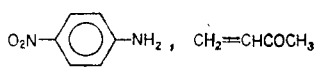
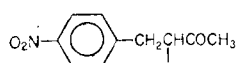
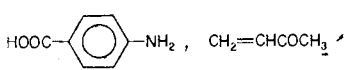
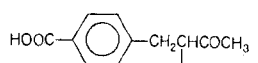
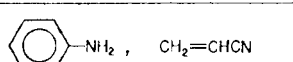
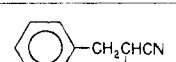
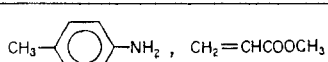
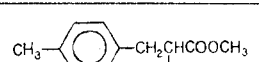
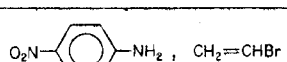
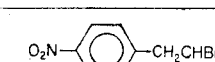
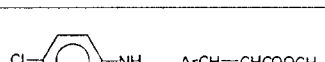
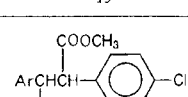
11.3.15. Arylowanie związków nienasyconych. Reakcja Meerweina

$$ArN_2^{\oplus} \rightarrow Ar^{\cdot} \xrightarrow[CuCl_2]{H\diagdown C=C\diagup} Ar-\underset{|}{\overset{|}{C}}-\underset{|}{\overset{|}{C}}-Cl + Ar-\underset{|}{\overset{|}{C}}=\underset{|}{\overset{|}{C}}-$$

Przygotowuje się roztwór zawierający następujące składniki: 0,3–0,4 mola cząsteczek związku nienasyconego, 0,06–0,07 mola cząsteczek roztworu chlorku miedziowego w najmniejszej ilości wody, 0,3 mola cząsteczek octanu sodowego w postaci stężonego roztworu

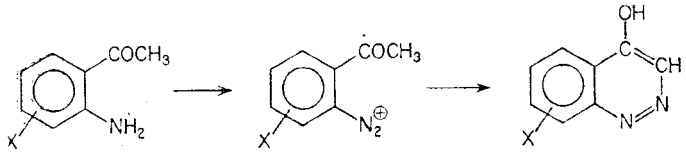
Arylowanie związków nienasyconych. Reakcja Meerwelna

Tabela 11.14

Substraty	Metoda wydzielania	Produkt				Uwagi
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]	
 1 2	**a** [138]	 3	143–144/80	—	20	
 4 2	**b** [138]	 5	—	90–91 (etanol)	40	
 6 2	**c** [138]	 7	—	129–130 (woda)	25	wykonanie: bez octanu sodowego
 8 9	**d** [139]	 10	137–140/20	18–21	30	
 11 12	**d** [139]	 13	135–145/15	—	20	
 4 14	**e** [140]	 15	—	79–80 (cykloheksan)	70	wykonanie: HBr i $CuBr_2$ zamiast HCl i $CuCl_2$
 1 16	**f** [141]	 17	—	121–123 (metanol)	20	wykonanie: zamiast octanu sodowego stosować octan pirydyny

wodnego i 250 cm^3 acetonu. Do przygotowanego roztworu, oziębionego do temp. 0°C i mieszanego, powoli wkrapla się zimny (temp. 5°C) roztwór 0,3 mola cząsteczek chlorku diazoniowego, otrzymanego wg **11.3.1** (**A**) z następującą modyfikacją: diazowanie przeprowadza się w stężonym roztworze, tzn. używając 100–120 cm^3 wody/0,3 mola cząsteczek aminy, zachowując podczas operacji temp. 5°C. Następnie, nie przerywając mięszania, powoli doprowadza się mieszaninę do temperatury pokojowej. Należy zapewnić kontrolę intensywności wydzielania azotu albo przez zahamowanie wzrostu temperatury, albo przez ogrzewanie w temp. 35–45°C. Po zakończeniu reakcji (koniec wydzielania azotu) otrzymuje się dwufazową mieszaninę: oleistego lub stałego produktu i warstwy wodno-acetonowej. Warstwę organiczną poddaje się dalszej przeróbce jedną z następujących metod: a) prowadzi się destylację z parą wodną zbierając około 5 dm^3 destylatu, który ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej; **b**) z parą wodną oddestylowuje się lotne produkty uboczne, stałą pozostałość w kolbie poddaje się krystalizacji; **c**) stałą fazę organiczną poddaje się krystalizacji; **d**) mieszaninę poreakcyjną (po wydzieleniu azotu) zakwasza się kwasem solnym do pH 2, zbiera wydzielający się olej, a warstwę wodną dodatkowo ekstrahuje eterem dietylowym, połączone ekstrakty i olej suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej (podczas destylacji produktu częściowo zachodzi eliminacja HCl); **e**) mieszaninę poreakcyjną (po wydzieleniu azotu) ekstrahuje się 300 cm^3 eteru dietylowego, ekstrakty przemywa wodą (4×300 cm^3), suszy i oddestylowuje eter. Końcowy produkt poddaje się kilkukrotnej krystalizacji (ewentualnie wcześniej oczyszczając go wstępnie na drodze chromatografii na Al_2O_3 — 60 g); **f**) oddestylowuje się lotne z parą wodną produkty uboczne, pozostałość ekstrahuje się 750 cm^3 benzenu. Ekstrakt benzenowy poddaje się destylacji (oddestylowanie rozpuszczalnika), pozostałość krystalizuje się. Stosując odpowiednie modyfikacje metody można przeprowadzić następujące reakcje: arylowanie imidu i N-podstawionych imidów kwasu maleinowego [31], arylowanie styrenu [57], arylowanie butadienu [58] itp. (tab. 11.14).

11.3.16. Otrzymywanie cynnolin (1,2-benzodiazyn)

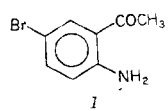
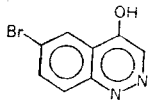
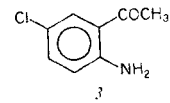
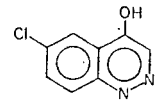
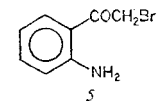
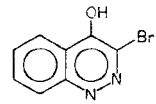


X=5-Cl, 5-Br, ω-Br

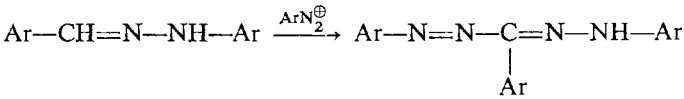
Stechiometryczną ilością azotynu sodowego (10%-owy roztwór wodny) diazuje się 0,01 mola cząsteczek aminy rozpuszczonej w 20–30 cm^3 roztworu kwasu solnego o stężeniu 2 mol/dm^3 (metoda **a**) lub w mieszaninie 20 cm^3 kwasu octowego i 10 cm^3 stężonego kwasu siarkowego (metoda **b**), mieszając i utrzymując temp. 0–5°C (patrz także **11.3.1**). Następnie ogrzewa się roztwór na łaźni wodnej przez około 30 min dla wydzielenia się gazu (jeśli diazowanie było prowadzone wg metody **b**, przed ogrzewaniem należy mieszaninę reakcyjną rozcieńczyć 20 cm^3 wody). Po oziębieniu odsącza się wydzielone kryształy, a przesącz ogrzewa dalej w celu otrzymania drugiego rzutu produktu. Surowy produkt krystalizuje się z 95%-owego etanolu (tab. 11.15).

Tabela 11.15

Otrzymywanie cynnolin (1,2-benzodiazyn)

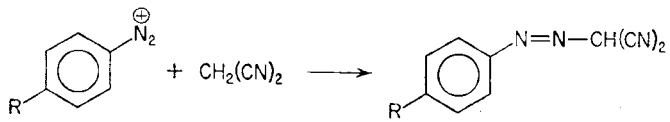
Substrat	Metoda diazowania	Produkt		
		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 1	a	 2	276–277	75
 3	a	 4	294–295	70
 5	b	 6	275–276	75

11.3.17. Otrzymywanie formazanów



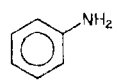
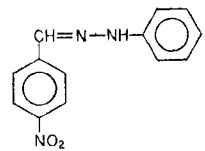
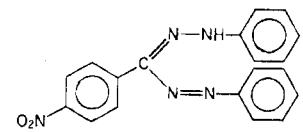
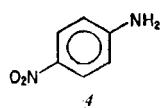
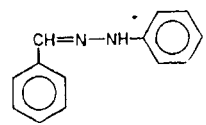
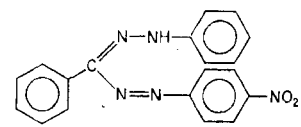
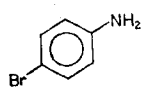
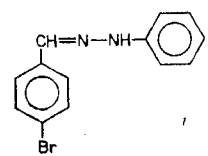
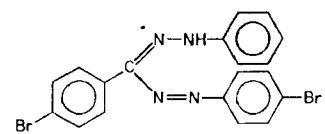
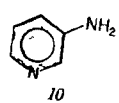
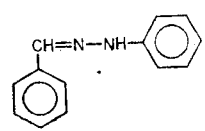
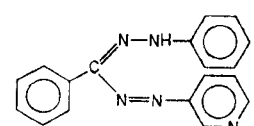
Roztwór 0,05 mola cząsteczek aminy w mieszaninie 18 cm^3 kwasu octowego i 15 cm^3 stężonego kwasu solnego diazuje się azotynem sodowym (20%-owy nadmiar) rozpuszczonym w najmniejszej ilości wody, stosując mieszanie i utrzymując temperaturę reakcji 0–5°C (patrz także **11.3.1**). Otrzymany roztwór soli diazoniowej wkrapla się do mieszanego roztworu 0,06 mola cząsteczek fenylohydrazonu aldehydu w 80 cm^3 pirydyny, utrzymując temp. 12°C. Następnie pozostawia się mieszaninę reakcyjną w tej temperaturze przez kilka lub kilkanaście godzin, mieszając od czasu do czasu. Z kolei rozcieńcza się całość 250 cm^3 wody, odsącza surowy produkt przemywając go na sączku gorącą wodą a następnie małą ilością metanolu i suszy w otwartym naczyniu. Z suchej masy ekstrahuje się produkt benzenem na gorąco. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszcza się przez krystalizację (tab. 11.16).

11.3.18. Otrzymywanie benzenoazomalononitryli



R=Cl, NO_2

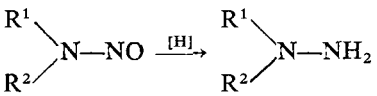
Otrzymywanie formazanów

Substraty		Produkt			
		wzór	t.t. [°C]	wyd. [%]	barwa
 *1*	 *2*	 *3*	204–205 (kwas octowy)	40	ciemnoczerwona
 *4*	 *5*	 *6*	195–196 (kwas octowy, woda)	90	zielonkawoczarna
 *7*	 *8*	 *9*	203–204 (etanol, chloroform)	80	czarna
 *10*	 *11*	 *12*	168–169 (aceton, woda)	50	purpurowożółta

Roztwór 0,15 mola cząsteczek aminy w 85 cm^3 stężonego kwasu solnego i 200 cm^3 wody diazuje się roztworem azotynu sodowego, mieszając i utrzymując temp. 0–5°C (patrz także **11.3.1**). Oziębiony (temp. 5°C) roztwór soli diazoniowej powoli wkrapla się do oziębionej w lodzie i mieszanej mieszaniny etanolowego roztworu malononitrylu (0,15 mola cząsteczek w 200 cm^3 etanolu) i wodnego roztworu octanu sodowego (1,7 mola cząsteczek w 250 cm^3 wody). Po kilku minutach odsącza się krystaliczny produkt, przemywa wodą i krystalizuje z etanolu. 4-Nitrobenzenoazomalononitryl otrzymuje się z wydajnością 75%, t.t. 222°C (rozkład), barwa pomarańczowa. 4-Chlorobenzenoazomalononitryl otrzymuje się z wydajnością 75%, t.t. 188–190°C (rozkład), barwa żółta.

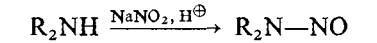
11.4. NITROZOWANIE AMIN DRUGORZĘDOWYCH [59, 60]

Znaczenie nitrozopochodnych amin drugorzędowych polega przede wszystkim na ich wykorzystaniu do syntezy niesymetrycznie podstawionych hydrazyn [61]:



Nierozpuszczalne w środowisku kwaśnym nitrozopochodne wykorzystuje się w preparatyce do oczyszczania amin trzeciorzędowych od zanieczyszczeń aminą drugorzędową lub odwrotnie.

11.4.1. Otrzymywanie N-nitrozoamin

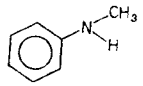
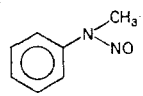
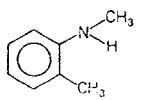
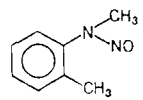
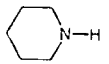
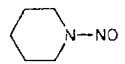
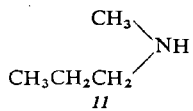
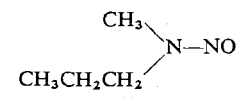


Metoda A. 0,2 mola cząsteczek aminy rozpuszcza się w 0,3 mola cząsteczek stężonego kwasu solnego (ewentualnie ogrzewając) i otrzymany chlorek amoniowy rozcieńcza się wodą do objętości 100 cm^3. Roztwór oziębia się do temp. 5°C i, mieszając, wkrapla 0,2 mola cząsteczek azotynu sodowego (25%-owy roztwór wodny), utrzymując temp. 5–10°C. Po dodaniu azotynu roztwór miesza się jeszcze przez 1 h w temperaturze pokojowej, oddziela warstwę oleju, a warstwę wodną ekstrahuje benzenem. Ekstrakty łączy się z olejem, całość suszy bezwodnym węglanem potasowym, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Metoda B. Równomolowe ilości aminy i kwasu solnego (2%-owy nadmiar kwasu) rozcieńcza się dwukrotnie wodą i mieszając ogrzewa na łaźni wodnej. Do gorącego roztworu wkrapla się powoli stechiometryczną ilość azotynu sodowego (stężony roztwór wodny). Mieszanie i ogrzewanie kontynuuje się przez 1–2 h. Mieszaninę poreakcyjną poddaje się destylacji z parą wodną aż do momentu całkowitego wydestylowania oleistego produktu. Destylat nasyca się aż do zobojętnienia stałym węglanem potasowym, dalej postępuje się jak w metodzie A (tab. 11.17).

Tabela 11.17

Otrzymywanie N-nitrozoamin

Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	135–137/17	80
 *3*	A	 *4*	89–90/200	80
 *5*	A	 *6*	217–218, 102–103/17	80
$(C_2H_5)_2NH$ *7*	B	$(C_2H_5)_2N—NO$ *8*	176–177	80
$(CH_3)_2NH$ *9*	B	$(CH_3)_2N—NO$ *10*	151–152	80
 *11*	B	 *12*	175–176	80

11.5. NITROZOWANIE AMIDÓW

Problem hydrolizy amidów posiadających zawadę przestrzenną przy węglu α, utrudniającą lub całkowicie uniemożliwiającą otrzymanie kwasu metodami klasycznymi, może być rozwiązany poprzez N-nitrozowanie. Zgodnie z mechanizmem przedstawionym w podrozdziale 11.2, kwasy karboksylowe otrzymuje się z dużą wydajnością w środowisku kwaśnym działając na amid azotynem sodowym [62, 63]. Jednakże i ta metoda zawodzi, gdy podstawniki przy α-atomie węgla są zbyt duże. W tych przypadkach z powodzeniem można stosować nitrozowanie azotynem alkilu [64]. Ogólne znaczenie ma metoda hydrolizy poprzez nitrozowanie amidów tetrafluoroboranem nitrozoniowym $NO^{\oplus}BF_4^{\ominus}$ (a także $NO^{\oplus}PF_6^{\ominus}$, $NO^{\oplus}SbF_6^{\ominus}$ itp.) w acetonitrylu lub nitrometanie [65]. Ostatnią metodę można stosować do hydrolizy amidów tak alifatycznych jak i aromatycznych, z zawadą przestrzenną i bez niej, sulfonamidów, jak również N-podstawionych amidów, otrzymując odpowiednie kwasy z wydajnością powyżej 70%.

11.5.1. Hydroliza amidów poprzez nitrozowanie

$$RCONH_2 \xrightarrow[2.\ H_2O]{1.\ NO^{\oplus}} RCOOH$$

Metoda A [64]. Roztwór 0,2 mola cząsteczek amidu w 250 cm^3 benzenu, dioksanu lub lodowatego kwasu octowego, umieszczony w kolbie zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz, chłodnicę zwrotną i urządzenie do wprowadzania gazu, nasyca się przez kilkanaście minut suchym chlorowodorem. Następnie w temperaturze pokojowej, mieszając, wkrapla się powoli 0,4 mola cząsteczek świeżo destylowanego azotynu butylu. Roztwór zabarwia się, a po pewnym czasie obserwuje się wydzielanie azotu. Mieszanie kontynuuje się przez 2 h w temperaturze pokojowej, a następnie jeszcze przez 2 h ogrzewając mieszaninę reakcyjną na łaźni wodnej tak, aby azot wydzielał się intensywnie. Po całkowitym wydzieleniu się gazu oddestylowuje się rozpuszczalnik i nadmiar azotynu, a pozostałość destyluje dwukrotnie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Tabela 11.18

Hydroliza amidów poprzez nitrozowanie

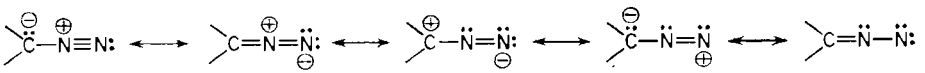
Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
$(n\text{-}C_3H_7)_3C—CONH_2$ *1*	A	$(n\text{-}C_3H_7)_3C—COOH$ *2*	114–117/7	66–68	80
$(n\text{-}C_4H_9)_3C—CONH_2$ *3*	A	$(n\text{-}C_4H_9)_3C—COOH$ *4*	140–143/2,5	36–38	80
$(n\text{-}C_5H_{11})_3C—CONH_2$ *5*	A	$(n\text{-}C_5H_{11})_3C—COOH$ *6*	166–167/2,5	—	90
$(n\text{-}C_7H_{15})_2C(CH_3)—CONH_2$ *7*	A	$(n\text{-}C_7H_{15})_2C(CH_3)—COOH$ *8*	169–171/2,5	—	80
$(CH_3)_3C—CONH_2$ *9*	B	$(CH_3)_3C—COOH$ *10*	162–164, 75–80/27	—	80

Metoda B. 1 mol cząsteczek amidu rozpuszcza się w 1 dm^3 roztworu kwasu siarkowego o stężeniu 0,5 mol/dm^3, ewentualnie ogrzewając do temp. 50–60°C. Otrzymany roztwór oziębia się do temp. 35°C i, mieszając, wkrapla 15%-owy roztwór wodny 1 mola cząsteczek azotynu sodowego. Kolejno wkrapla się jeszcze 0,25 mola cząsteczek kwasu siarkowego, 0,5 mola cząsteczek azotynu sodowego (15%-owy roztwór) i miesza do całkowitego wydzielenia gazu. Wytworzoną dwuwarstwową mieszaninę rozdziela się, zatrzymując obie warstwy. Warstwę wodną ekstrahuje się eterem dietylowym. Warstwę olejową łączy się z ekstraktem i traktuje 20%-owym wodorotlenkiem sodowym (3×75 cm^3). Alkaliczny roztwór oczyszcza się w razie potrzeby (odbarwiając go węglem aktywnym), a następnie zakwasza na zimno kwasem siarkowym. Znowu zbiera się olej, a warstwę wodną destyluje z parą wodną aż do całkowitego wydestylowania oleistego produktu. Destylat nasyca się solą, zbiera wydzielony olej, a pozostałość ekstrahuje. Zebrane porcje produktu i ekstraktu

łączy się, suszy bezwodnym siarczanem sodowym, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 11.18).

11.6. ALIFATYCZNE ZWIĄZKI DIAZOWE

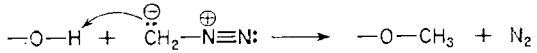
Reaktywność diazoalkanów i diazoestrów wiąże się z udziałem struktur granicznych:



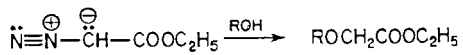
(I) (II) (III) (IV) (V)

W strukturze (I) nukleofilowy charakter atomu węgla sąsiadującego z grupą diazową, decyduje o przebiegu reakcji związków diazowych.

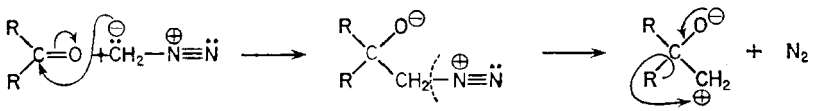
1. Alkilowanie — metylowanie diazometanem. Diazometan CH_2N_2 jest popularnym reagentem metylującym związki hydroksylowe z dostatecznie kwasowym atomem wodoru, przede wszystkim kwasy karboksylowe i fenole, a także, w odpowiednich warunkach, alkohole i węglowodany:

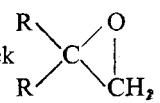


Przy użyciu BF_3 jako katalizatora można diazometanem metylować aminy (a raczej kompleks $-\overset{|}{\underset{|}{N}}\rightarrow BF_3$). Możliwe jest także C-metylowanie związków, w których wiązanie C—H jest silnie aktywowane sąsiednimi grupami, np. $(RSO_2)_3CH$ lub O_2NCH_2COOR. Analogicznie reagują diazoestry, np. diazooctan w reakcji z wodą, kwasami karboksylowymi czy alkoholami daje odpowiednio hydroksy-, acyloksy- i alkoksypochodne:

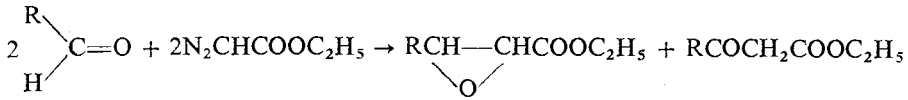


2. Reakcja ze związkami karbonylowymi. Reakcja diazoalkanu z aldehydami i ketonami polega także na nukleofilowym ataku karboanionowego centrum reagenta na karbonylowy atom węgla:



Powstający przejściowo jon podwójny stabilizuje się tworząc epoksyzwiązek  lub poprzez przegrupowanie:

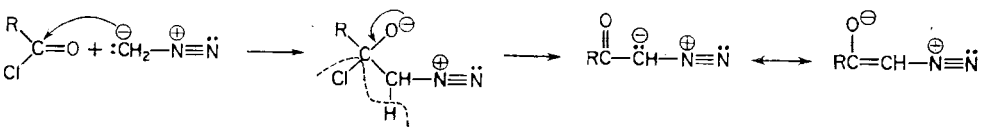
Reakcje diazoestrów z aldehydami i ketonami przebiegają w podobny sosób:



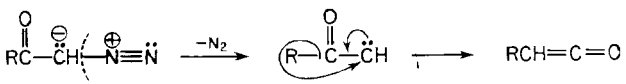
3. Alifatyczne związki diazowe łatwo rozpadają się pod wpływem światła, z wytworzeniem bardzo reaktywnych karbenów. Reakcje fotochemiczne przebiegają gwałtownie, a niekiedy wybuchowo. Katalizatorem rozpadu diazometanu może być wiele różnych czynników, zarówno chemicznych jak i fizykochemicznych, mechanicznych itp.

Uwaga! Praca z tym związkiem wymaga zachowania wyjątkowych środków ostrożności, ponadto diazometan jest toksyczny (patrz rozdz. 1).

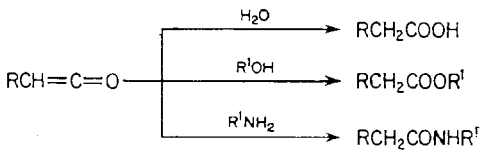
Szczególne znaczenie preparatywne mają reakcje zachodzące poprzez diazoketony. Wśród pochodnych kwasowych tylko chlorki posiadają dostatecznie elektrofilowe centrum na karbonylowym atomie węgla, aby możliwa była reakcja z diazoalkanami. Produktem jest diazoketon (w reakcji wymagany jest nadmiar diazoalkanu lub innej zasady, np. $(CH_3)_3N$, jako środka wiążącego eliminującą się cząsteczkę HCl) **11.6.1**:



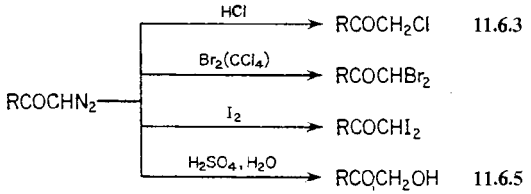
Diazoketony ulegają *przegrupowaniu Wolffa*,



wykorzystanego w *syntezie Arndta–Eisterta* do wydłużania łańcucha węglowego kwasów karboksylowych $RCOOH \rightarrow RCH_2COOH$ **11.6.2.** W końcowym etapie następuje solwoliza tworzącego się ketenu:



Katalizatorem przegrupowania Wolffa jest jon $Ag^{\oplus}$ (lub jony miedzi). Inne ważniejsze reakcje z udziałem diazoketonów ilustruje poniższy schemat:



Uwaga! Wykonanie reakcji Arndta–Eisterta wymaga od eksperymentatora ścisłego przestrzegania kilku zasad warunkujących bezpieczeństwo pracy. Pierwszy etap — otrzymywanie diazoketonu — wymaga operowania dużymi ilościami silnie toksycznego i wybuchowego diazometanu (patrz również rozdz. 1). Niebezpieczeństwo pracy z diazometanem znacznie rośnie przy zwiększaniu skali preparatu. Nie zaleca się więc wykonywania reakcji z ilościami przekraczającymi 0,1–0,2 mola cząsteczek diazometanu. Ponieważ w reakcji z chlorkiem acylu używany jest 2–3-krotny nadmiar diazometanu i chociaż większa jego część wiązana jest przez powstający chlorowodór, należy zachować dużą ostrożność przy oddestylowaniu rozpuszczalnika po reakcji. Zaleca się w tym miejscu bezwzględne używanie zmniejszonego ciśnienia i nieogrzewanie mieszaniny powyżej temp. 20–30°C. Pozostający w kolbie surowy diazoketon jest wystarczająco czysty do przeprowadzenia drugiego etapu syntezy i na ogół bezpieczniej jest nie krystalizować go, a po otrzymaniu natychmiast poddać przeróbce (niektóre diazoketony rozkładają się wybuchowo). Dla sprawdzenia jakości otrzymanego diazoketonu można ewentualnie przekrystalizować małą porcję, wystarczającą do zmierzenia temperatury topnienia. Zwraca się uwagę, że cała synteza Arndta–Eisterta, nawet prowadzona z zachowaniem pełnych środków bezpieczeństwa, jest reakcją przebiegającą gwałtownie i z wydzieleniem dużych ilości gazu — azotu, co powoduje pienienie. Tak przy otrzymywaniu diazometanu, jak i w całej syntezie Arndta–Eisterta (a szczególnie w pierwszym etapie) należy stosować ekrany ochronne ze szkła nieodpryskowego.

11.6.1. Otrzymywanie diazoketonów

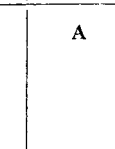
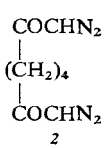
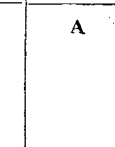
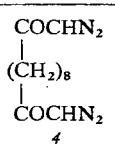
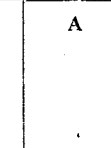
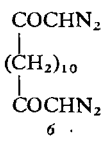
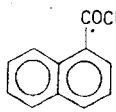
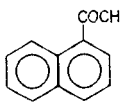
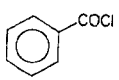
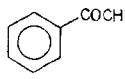
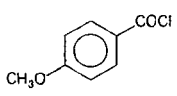
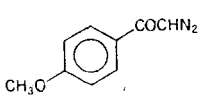
$$RCOCl + CH_2N_2 \rightarrow RCOCHN_2$$

Metoda A. 15%-owy roztwór 0,025 mola cząsteczek chlorku acylu w absolutnym eterze dietylowym wkrapla się do mieszanego eterowego roztworu 0,11 mola cząsteczek diazometanu (350 cm^3 eteru) (patrz rozdz. 1 — otrzymywanie diazometanu), utrzymując temp. 0–5°C. Reakcji towarzyszy gwałtowne pienienie. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 12 h w temperaturze pokojowej, a następnie oddestylowuje się eter pod zmniejszonym ciśnieniem, nie przekraczając w łaźni temp. 20–30°C. Pozostałość poddaje się przeróbce bez oczyszczania [66, 67].

Metoda B [68]. Roztwór 0,1 mola cząsteczek chlorku acylu w 25 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego powoli wkrapla się do mieszanego roztworu 0,1 mola cząsteczek diazometanu i 0,1 mola cząsteczek trietyloaminy w 250 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego, utrzymując temp. 0–5°C. Mieszanie prowadzi się w tej temperaturze przez 12 h, a następnie, po osiągnięciu temperatury pokojowej, odsącza wydzielony chlorek trietyloamoniowy przemywając go na lejku bezwodnym eterem dietylowym. (**Uwaga!** W pierwotnym przesączu może być nie zużyty diazometan). Z połączonych przesączów oddestylowuje się eter pod zmniejszonym ciśnieniem, nie ogrzewając powyżej temperatury pokojowej. Pozostałość poddaje się natychmiast przeróbce (tab. 11.19).

Tabela 11.19

Otrzymywanie diazoketonów

Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	 *2*	69–71 (benzen–eter naftowy 1 : 2)	75
 *3*	A	 *4*	90–91 (benzen)	75
 *5*	A	 *6*	96 (benzen)	75
 *7*	A	 *8*	56 (eter naftowy)	80
 *9*	B	 *10*	48–49 (eter naftowy)	100
 *11*	B	 *12*	88–89 (benzen–eter naftowy)	70

11.6.2. Otrzymywanie kwasów i pochodnych kwasowych. Synteza Arndta-Eisterta

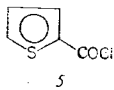
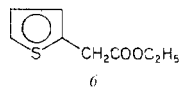
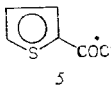
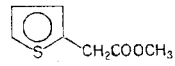
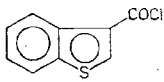
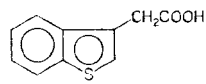
$$RCOCl \xrightarrow{CH_2N_2} RCOCHN_2 \xrightarrow{Ag^{\oplus}} RCH{=}C{=}O \xrightarrow{HY} RCH_2COY$$

$Y = OH, OR^1, NH_2$

Metoda A [66]. Do 300 cm^3 4%-owego wodnego roztworu tiosiarczanu sodowego dodaje się 8 g świeżo strąconego tlenku srebrowego, zawiesinę ogrzewa do temp. 75°C i, mieszając, wkrapla roztwór 0,03 mola cząsteczek oktametyleno-*bis*-diazoketonu, otrzymanego wg **11.6.1 (A)**, w 120 cm^3 gorącego dioksanu. Ogrzewanie kontynuuje się aż do wydzielenia

Tabela 11.20

Otrzymywanie kwasów i pochodnych kwasowych — synteza Arndta–Eisterta

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
$COCHN_2$ $(CH_2)_8$ $COCHN_2$ *1*	A	COOH $(CH_2)_{10}$ COOH *2*	—	127–128 (20%-owy kwas octowy)	70
$COCHN_2$ $(CH_2)_8$ $COCHN_2$ *3*	B	$CONH_2$ $(CH_2)_{10}$ $CONH_2$ *4*	—	184–185 (25%-owy kwas octowy)	80
 *5*	C	 *6*	124–129/35	—	65
 *5*	C	 *7*	115–118/31	—	65
 *8*	D	 *9*	—	105–109 (woda)	60

się azotu. Następnie odsącza się wydzielone srebro, a przesącz zakwasza kwasem azotowym. Wytrącony produkt ekstrahuje się eterem dietylowym. Z ekstraktu, po osuszeniu i oddestylowaniu rozpuszczalnika, otrzymuje się produkt — kwas, który wymaga rekrystalizacji.

Metoda B [66]. Do ogrzewanego (pod chłodnicą zwrotną) na łaźni wodnej dioksanowego roztworu oktametyleno-*bis*-diazoketonu (0,02 mola cząsteczek w 60 cm^3 dioksanu), otrzymanego wg **11.6.1 (A)**, dodaje się 4 cm^3 10%-owego azotanu srebrowego, a następnie wkrapla 20 cm^3 20%-owego wodnego roztworu amoniaku. Po kilku minutach zaczyna się gwałtowne wydzielanie azotu (pienienie), a mieszanina staje się brunatna. Ogrzewa się ją jeszcze przez 30–40 min i na gorąco oddziela wydzielone srebro. Z przesączu, po ochłodzeniu, otrzymuje się kryształy amidu, który wymaga oczyszczenia przez krystalizację.

Metoda C [69]. 15%-owy roztwór 0,025 mola cząsteczek chlorku kwasu 2-tiofenokarboksylowego w absolutnym eterze dietylowym wkrapla się do mieszanego roztworu eterowego 0,1 mola cząsteczek diazometanu, utrzymując temp. 0–5°C. Reakcji towarzyszy gwałtowne pienienie. Po całkowitym wydzieleniu gazu oddestylowuje się eter pod zmniejszonym ciśnieniem, nie przekraczając w łaźni temp. 20–30°C, a pozostałość — surowy diazoketon — rozpuszcza się w 40 cm^3 absolutnego alkoholu etylowego lub metylowego. Do otrzy-

manego roztworu dodaje się 0,1 g świeżo strąconego tlenku srebrowego i mieszaninę ogrzewa na łaźni wodnej (pod chłodnicą zwrotną) przez 2 h, dodając w odstępach półgodzinnych 0,05-gramowe porcje świeżego tlenku srebrowego. W końcu oddestylowuje się alkohol, a otrzymany ester destyluje pod zmniejszony ciśnieniem.

Metoda D [70]. 0,01 mola cząsteczek chlorku kwasu 3-benzotiofenokarboksylowego rozpuszcza się w 20 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego i roztwór wkrapla się do eterowego (20 cm^3) roztworu 0,025 mola cząsteczek diazometanu, utrzymując temp. 0–5°C. Mieszaninę pozostawia się na 24 h w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się eter pod zmniejszonym ciśnieniem, nie ogrzewając powyżej temperatury pokojowej (tj. 20–30°C w łaźni). Pozostałość — surowy diazoketon — rozpuszcza się w 120 cm^3 absolutnego etanolu. Etanolowy roztwór ogrzewa się na łaźni wodnej (pod chłodnicą zwrotną) i, mieszając, dodaje porcjami w ciągu 1 h zawiesinę świeżo strąconego tlenku srebrowego w etanolu, zużywając w sumie 5 g Ag_2O. Ogrzewanie kontynuuje się jeszcze przez 1 h i następnie odsącza wydzielone srebro. Przesącz poddaje się trzygodzinnemu ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną z roztworem wodorotlenku potasowego (użytym w ilości odpowiadającej molowo ilości otrzymanego estru plus 20% nadmiaru). Mieszaninę poreakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, zakwasza stężonym kwasem solnym i odsącza wydzielony kwas, oczyszczając go następnie przez krystalizację z wody (tab. 11.20).

11.6.3. Otrzymywanie halogenoketonów

$$RCOCl \xrightarrow{CH_2N_2} RCOCHN_2 \xrightarrow{HCl} RCOCH_2Cl$$

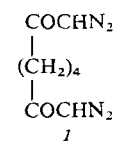
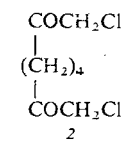
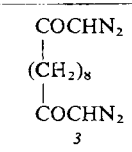
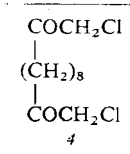
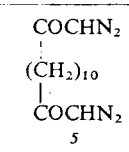
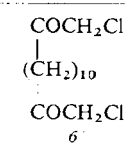
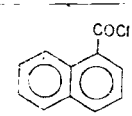
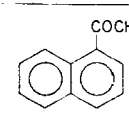
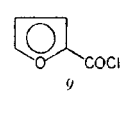
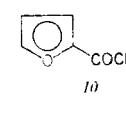
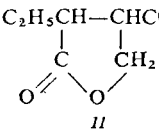
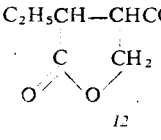
Metoda A [66, 67, 74]. 0,05 mola cząsteczek diazoketonu, otrzymanego z odpowiedniego chlorku acylu wg **11.6.1 (A)**, rozpuszcza się w benzenie lub bezwodnym eterze dietylowym i nasyca suchym chlorowodorem aż do całkowitego wydzielenia azotu. Podczas zatężania roztworu wypada krystaliczny produkt — α-chloroketon; ewentualnie należy rozpuszczalnik oddestylować do końca, a pozostałość krystalizować lub destylować pod zmniejszonym ciśnieniem.

Metoda B [71]. 0,05 mola cząsteczek chlorku kwasu 2-furanokarboksylowego rozpuszczonego w 10 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego wkrapla się do eterowego roztworu 0,1 mola cząsteczek diazometanu, utrzymując temp. 0–5°C; konieczne jest mieszanie. Reakcji towarzyszy gwałtowne wydzielanie gazu. Po wkropleniu mieszaninę pozostawia się na 12 h w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się połowę eteru (razem z eterem powinien oddestylować ewentualny nadmiar diazometanu) pod zmniejszonym ciśnieniem, nie ogrzewając powyżej temperatury pokojowej (20–30°C w łaźni). Pozostałość oziębia się do temp. 0°C i energicznie mieszając zakwasza stężonym kwasem solnym wobec czerwieni Kongo. Następnie nadmiar kwasu zobojętnia się stężonym roztworem węglanu potasowego i wydzielony olej ekstrahuje eterem dietylowym. Ekstrakt suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując produkt — α-chloroketon.

Metoda C [72]. Eterowy roztwór 0,05 mola cząsteczek chlorku acylu wkrapla się do eterowego roztworu 0,12 mola cząsteczek diazometanu, utrzymując temperaturę od −10

Tabela 11.21

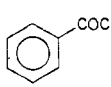
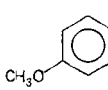
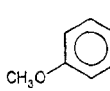
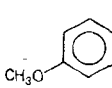
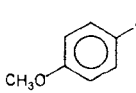
Otrzymywanie halogenoketonów

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 1	A	 2	—	81–82 (eter dietylowy)	100
 3	A	 4	—	91–92 (benzen)	95
 5	A	 6	—	97–98 (benzen)	95
 7	A [74]	 8	203/16	40–41	90
 9	B	 10	93–108/5	—	85
 11	C	 12	—	77–78 (etanol)	20

do −5°C. Gwałtowna reakcja kończy się po 15–20 min (ewentualnie należy pozostawić mieszaninę na jakiś czas w temp. 5°C, a potem w pokojowej). Następnie oddestylowuje się eter pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej (20–30°C w łaźni). Pozostałość — surowy diazoketon — rozpuszcza się w 65 cm^3 tetrachlorku węgla i w temperaturze pokojowej powoli wkrapla do niego roztwór 7,1g bromu w 35 cm^3 tetrachlorku węgla. Mieszaninę pozostawia się do całkowitego wydzielenia się azotu, następnie przemywa ją wodą, roztworem węglanu sodowego i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Pozostałość po oddestylowaniu rozpuszczalnika — α,α-dibromoketon — krystalizuje się z alkoholu etylowego (tab. 11.21).

Tabela 11.22

Otrzymywanie alkiloksyketonów

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
1	A	2	125–127/15	—	80
1	B	 3	85–87/2,5	—	65
 4	B	 5	—	39–40 (eter naftowy)	65
 4	B	 6	—	72–73 (eter naftowy)	55

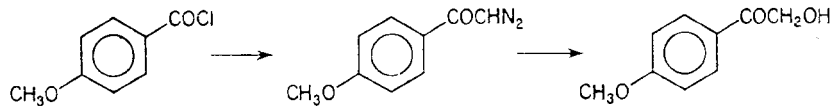
11.6.4. Otrzymywanie alkiloksyketonów

$$RCOCHN_2 \xrightarrow{R^1OH,\ BF_3} RCOCH_2OR^1$$

Metoda A [73]. 0,033 mola cząsteczek diazoketonu, otrzymanego wg **11.6.1 (B)**, rozpuszcza się w 100 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego i do otrzymanego roztworu wkrapla się 10 cm^3 alkoholu, a następnie 0,5 g eterowego roztworu trójfluorku boru, cały czas mieszając i utrzymując temperaturę około 25°C. Po wydzieleniu się azotu (kilkadziesiąt minut, na początku bardzo gwałtownie) rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, nie ogrzewając powyżej temperatury pokojowej. Pozostałość ekstrahuje się (z kolby) mieszaniną eter dietylowy–benzen. Ekstrakt przemywa się roztworem wodorowęglanu sodowego, następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalników pozostałość — etoksyketon — destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje.

Metoda B [73]. 0,033 mola cząsteczek diazoketonu, otrzymanego wg **11.6.1 (B)**, rozpuszcza się w 100–150 cm^3 odpowiedniego alkoholu, a następnie postępuje jak w metodzie A. Do wydzielenia azotu konieczne jest ogrzewanie roztworu do temp. 50–70°C (tab. 11.22).

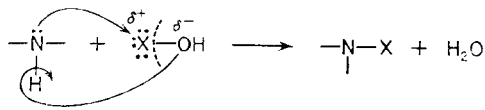
11.6.5. Otrzymywanie alkoholu 4-metoksyfenacylowego [73]



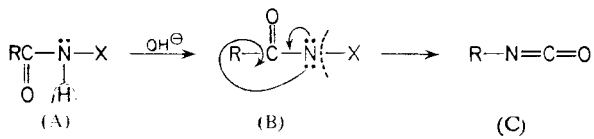
0,033 mola cząsteczek diazoketonu, otrzymanego wg **11.6.1 (B)**, rozpuszcza się w 100–150 cm^3 alkoholu *tert*-butylowego i, mieszając, wkrapla w temperaturze pokojowej 3–3,5 g eterowego roztworu trójfluorku boru. Do wydzielenia azotu konieczne jest ogrzewanie mieszaniny do temp. 50–70°C. Dalej postępuje się jak w **11.6.4 (A)**. Alkohol 4-metoksyfenacylowy otrzymuje się z wydajnością 80%, t.t. 85–86°C (eter naftowy).

11.7. N-CHLOROWCOWANIE

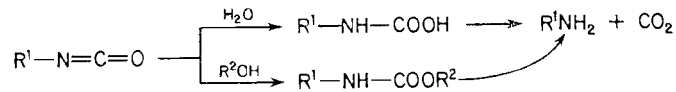
W reakcji pierwszorzędowej grupy $-NH_2$ i drugorzędowej grupy $\rangle NH$ z chlorowcam w środowisku zasadowym powstają pochodne, w których atom wodoru (jeden lub więcej) zostaje wymieniony na chlorowiec. Przebieg reakcji uwarunkowany jest elektrofilową aktywnością chlorowca w kwasie podhalogenawym:



Produktami reakcji amin są mono- i di-N-halogenoaminy R_2N-X i RNX_2 **11.7.1.** Są to związki nietrwałe, łatwo uwalniające chlorowiec i znajdujące w związku z tym zastosowanie jako środki chlorujące i utleniające. Natomiast pierwotny produkt N-bromowania pierwszorzędowego amidu w środowisku zasadowym przechodzi w izocyjanian:



Gdy R zawiera centrum asymetrii, reakcja przebiega z zachowaniem konfiguracji. Powstający izocyjanian ulega solwolizie w warunkach reakcji:



Rozkład nietrwałego kwasu karbaminowego kończy reakcję. *Reakcja podbrominowa Hofmanna* $RCONH_2 \longrightarrow RNH_2$ **11.7.2** posiada duże znaczenie w syntezie. Stanowi ona ogólną metodę otrzymywania amin z amidów (alifatycznych, aromatycznych, heteroaromatycznych). Otrzymywanie innych produktów związane jest bądź ze specyficzną struk-

turą powstającej aminy, bądź z reaktywnością tworzącego się w trakcie reakcji izocyjanianu [75]. Z α-hydroksyamidów otrzymuje się aldehydy:

$$\mathrm{RCH(OH)CONH_2} \rightarrow \left[\mathrm{RCH(OH)NH_2}\right] \rightarrow \mathrm{RCHO + NH_3}$$

Możliwy jest także inny mechanizm powstawania aldehydów:

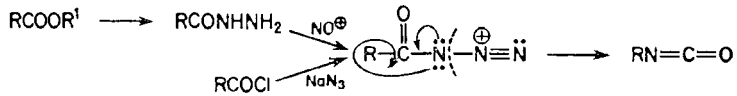
Aldehydy otrzymuje się także z amidów kwasów α, β-nienasyconych, na skutek łatwej hydrolizy tworzącej się w trakcie reakcji enaminy:

$$\mathrm{ArCH{=}CHCONH_2 \rightarrow ArCH{=}CHNHCOOR \rightarrow ArCH{=}CHNH_2 \xrightarrow{H^{\oplus}} ArCH_2CHO}$$

Gdy w grupie alkilowej amidu obecne są podstawniki ściągające elektrony, np. w perfluoroamidach, przebieg reakcji podbrominowej jest inny [76].

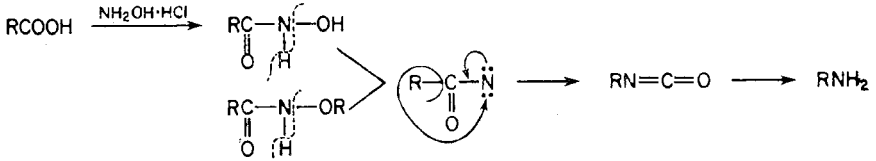
Istotny dla przebiegu reakcji podbrominowej etap powstawania izocyjanianu (B → C) występuje w szeregu innych reakcji: Curtiusa, Lossena, przegrupowaniu ketoksymów Beckmanna, utleniającym przegrupowaniu amidów itd.

W *reakcji Curtiusa* [77] ulegający przegrupowaniu azydek acylu otrzymuje się albo poprzez nitrozowanie hydrazydu acylu lub w reakcji chlorku acylu z azydkiem sodowym:



W pewnych przypadkach celowe jest otrzymywanie azydku w reakcji mieszanego bezwodnika kwasowego, np. gdy otrzymywanie chlorku acylu związane jest z izomeryzacją typu *cis-trans* podstawionego kwasu cyklopropanokarboksylowego [78].

Reakcja Lossena [79] **11.7.3** polega na rozkładzie kwasu hydroksamowego lub jego pochodnej do izocyjanianu. Kwas hydroksamowy wytwarzany jest w środowisku reakcji z kwasu karboksylowego i hydroksyloaminy, a jako środków wiążących wodę i katalizujących reakcję używa się dichlorku tionylu, pięciotlenku fosforu, bezwodnika octowego lub kwasu polifosforowego [80]:

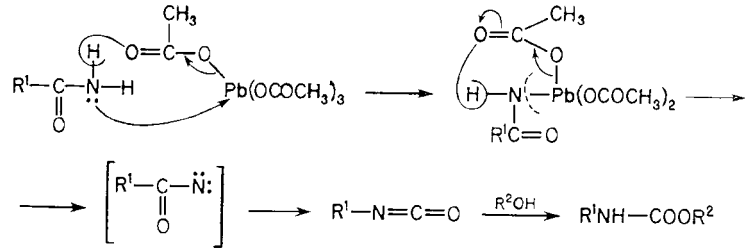


Jako źródło hydroksyloaminy może być używany nitrometan [81]:

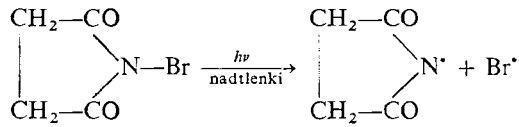
$$\mathrm{CH_3NO_2} \xrightarrow{\text{kwas polifosforowy}} \mathrm{NH_2OH + CO}$$

Utleniające przegrupowanie amidu [82] **11.7.4** polega na działaniu tetraoctanu ołowiu na amid w środowisku trimetyloaminy. Produktem izolowanym w warunkach reakcji jest

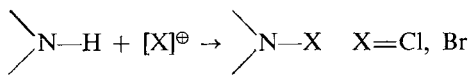
N-alkilokarbaminian, którego hydroliza prowadzi do aminy:



Względnie trwałe są N-halogenopochodne sulfonamidów (i ich sole), np. chloramina T [p-$CH_3C_6H_4$—SO_2—NCl]$^{\ominus}$ $Na^{\oplus}$, których właściwości i zastosowanie są podobne jak N-halogenoamin. N-Halogenopochodne amidów, a, szczególnie imidów posiadają duże znaczenie w syntezie organicznej; umożliwiają wolnorodnikowe wprowadzenie chlorowca do grupy alkilowej bez naruszenia układu nienasyconego C=C, C=O itp. Do reakcji bromowania w pozycji allilowej najszerzej stosowany jest N-bromosukcynoimid:



11.7.1. Otrzymywanie N-chloroamin, N-bromoamidów i N-chloroimidów



Uwaga! N-Halogenopochodne amin i amidów rozkładają się wybuchowo. Wszystkie operacje z nimi muszą być więc wykonywane z dużą ostrożnością. Szczególnie reakcje z użyciem N-halogenoimidów mają skłonności do niekontrolowanego, wybuchowego przebiegu.

Metoda A. N,N-Dichloroaminy [83]. Do 1 dm^3 roztworu wodorowęglanu sodowego o stężeniu 2 mol/dm^3 dodaje się 0,5 mola cząsteczek aminy i nasyca przez 6–10 h gazowym chlorem, utrzymując temp. 7–12°C. Wydzieloną w postaci oleju dichloroaminę oddziela się, przemywa ochłodzonym 5%-owym kwasem siarkowym (ewentualne zanieczyszczenie monochloropochodną usuwa się przez szybkie przemycie oleju 50%-owym ochłodzonym kwasem siarkowym). Następnie olej przemywa się zimną wodą, suszy bezwodnym chlorkiem wapniowym i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. N,N-Dichlorobutyloaminę (t. wrz. 39–40°C/23 hPa) otrzymuje się z wydajnością 85%. N,N-Dichlorocykloheksyloaminę (t. wrz. 89–90°C/23 hPa) otrzymuje się z wydajnością 90%.

Metoda B. N-Bromobenzamidy [84]. Do 150 cm^3 oziębionego w lodzie roztworu podbrominu, świeżo przygotowanego z 0,1 mola cząsteczek bromu i 0,25 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego, dodaje się porcjami 0,1 mola cząsteczek amidu, wstrząsając mieszaninę. Następnie całość miesza się jeszcze przez 10 min i szybko sączy do 40 cm^3 25%-owego

kwasu octowego, oziębionego do temp. 0°C. Odsącza się wydzielony bromoamid przemywając go na sączku zimną wodą i krystalizuje. N-Bromobenzamid (t.t. 129–131°C — chloroform + eter naftowy) otrzymuje się z wydajnością 50%. N-Bromo-3-chlorobenzamid (t.t. 102–105°C — kwas octowy + woda) otrzymuje się z wydajnością 50%. N-Bromo-4-nitrobenzamid (t.t. 198–202°C — kwas octowy) otrzymuje się z wydajnością 50%.

Metoda C. N-Chlorosukcynoimid [85]. Do 0,05 mola cząsteczek sukcynoimidu rozpuszczonego w 30 cm^3 50%-owego kwasu octowego wkrapla się 0,05 mola cząsteczek podchlorynu *tert*-butylu, utrzymując temp. 0°C. Mieszaninę pozostawia się w temp. 0°C na 1 h, następnie odsącza otrzymany N-chloroimid i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. N-Chlorosukcynoimid (t.t. 149–150°C) otrzymuje się z wydajnością 30%.

Uwaga: Powszechnie stosowany, dostępny w handlu, N-bromosukcynoimid w razie potrzeby krystalizuje się następująco: Do 300 cm^3 wrzącej wody porcjami dodaje się 30 g N-bromoimidu, roztwór utrzymuje w stanie wrzenia przez 1 min i szybko sączy do odbieralnika chłodzonego w łaźni z lodem. Po 2 h (w łaźni) odsącza się kryształy przemywając je na lejku 100 cm^3 zimnej wody. Produkt suszy się w próżni nad P_2O_5 przez 12 h w temp. 75°C i następnie 2 dni w temperaturze pokojowej. Czysty produkt o t.t. 173–175°C przechowuje się w naczyniach z ciemnego szkła.

Metoda D. N-Chloroftalimid [85]. 0,05 mola cząsteczek ftalimidu rozpuszcza się w mieszaninie 50 cm^3 wody i 25 cm^3 alkoholu *tert*-butylowego i utrzymując temperaturę pokojową wkrapla 0,05 mola cząsteczek podchlorynu *tert*-butylu. Mieszanie prowadzi się przez 1 h. Następnie odsącza się produkt i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. N-Chloroftalimid (t.t. 181–183°C) otrzymuje się z wydajnością 75%.

Metoda E. Sól sodowa N-chloro-*o*-toluenosulfonamidu [85]. 0,05 mola cząsteczek *o*-toluenosulfonamidu rozpuszcza się w 100 cm^3 wodorotlenku sodowego o stężeniu 1 mol/dm^3, dodaje 100 cm^3 alkoholu *tert*-butylowego, a następnie wkrapla się 0,05 mola cząsteczek podchlorynu *tert*-butylu. Mieszaninę ogrzewa się przez 1 h na łaźni wodnej. Po oziębieniu odsącza się wydzielone kryształy i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Dwuwodną sól sodową N-chloro-*o*-toluenosulfonamidu otrzymuje się z wydajnością 80%. (**Uwaga!** sól rozkłada się wybuchowo w temp. 170°C.)

Metoda F. N-Chlorobenzotriazol [86]. Roztwór 0,2 mola cząsteczek benzotriazolu w 50%-owym kwasie octowym wkrapla się do roztworu 0,25 mola cząsteczek podchlorynu sodowego, utrzymując temp. 0°C; miesza się w tej temperaturze przez 1 h, odsącza produkt i suszy. N-Chlorobenzotriazol (t.t. 105–106°C) otrzymuje się z wydajnością 90%.

11.7.2. Reakcja podbrominowa Hofmanna

$$RCONH_2 \xrightarrow{Br,\ OH^{\ominus}} RNH_2$$

Zależnie od potrzeb stosuje się dwa rodzaje roztworów:

1) wodny alkaliczny roztwór podchlorynu lub podbrominu — izocyjanian wówczas ulega bezpośrednio hydrolizie do aminy, działanie podchlorynu jest bardziej wydajne;

2) alkaliczny roztwór podchlorynu lub podbrominu w alkoholu (lub roztwór chlorowca w alkoholu zawierającym alkoholan) — produktem izolowanym w warunkach reakcji

jest karbaminian; ta metoda jest stosowana w przypadku otrzymywania aldehydów, a także tych amin, dla których w roztworze wodnym wydajność reakcji jest niska.

Metoda A. *n*-Pentyloamina [87]. Zawiesinę 0,1 mola cząsteczek amidu kwasu heksanowego w 160 cm^3 świeżo przygotowanego wodnego roztworu zawierającego 0,1 mola cząsteczek podchlorynu sodowego i 0,2 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego ogrzewa się, mieszając, do temp. 45°C. Ogrzewanie przerywa się, gdy zainicjowana zostanie reakcja egzotermiczna, utrzymująca temperaturę w granicach 40–45°C. Na zakończenie mieszaninę ogrzewa się jeszcze przez 1 h w temp. 70–80°C. Następnie prowadzi się destylację z parą wodną, zbierając aminę w odbieralniku zawierającym 100%-owy nadmiar kwasu solnego. W destylacie, po odparowaniu rozpuszczalnika (wody), znajduje się chlorek amoniowy. *n*-Pentyloaminę (pikrynian — t. t. 137–139°C) otrzymuje się z wydajnością 95%.

Metoda B. *n*-Nonyloamina [87]. Do roztworu 0,1 mola cząsteczek amidu kwasu dekanowego w 80 cm^3 oczyszczonego dioksanu dodaje się 160 cm^3 wodnego roztworu zawierającego 0,1 mola cząsteczek podchlorynu sodowego i 0,2 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego. Mieszając, całość ogrzewa się do temp. 40°C. Temperaturę tę utrzymuje się przez 2 h (na początku reakcji temperatura może samorzutnie wzrosnąć do 60–70°C). Po oziębieniu oddziela się wytworzony olej, a warstwę wodną ekstrahuje benzenem. Połączone ekstrakty przemywa się wodą, a następnie ekstrahuje aminę 100 cm^3 roztworu kwasu solnego o stężeniu 1 mol/dm^3. Warstwę kwasową alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego i uwolnioną aminę znowu ekstrahuje benzenem. Ekstrakt suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej, bądź wydziela aminę w postaci chlorku amoniowego (nasycając stężony ekstrakt suchym chlorowodorem, a następnie wytrącając produkt eterem dietylowym). Chlorek *n*-nonyloamoniowy (t.t. 185–186°C) otrzymuje się z wydajnością 65%.

Metoda C [88]. Do oziębionego do temp. 0°C roztworu 0,6 mola cząsteczek wodorotlenku sodowego w 200 cm^3 wody, mieszając wkrapla się powoli 0,15 mola cząsteczek bromu. Następnie utrzymując temp. 0°C dodaje się porcjami 0,1 mola cząsteczek amidu kwasu 2,2-dipropylowalerianowego lub 2-heptylo-2-metylononanowego. Po 1 h mieszania olej ekstrahuje się eterem dietylowym, ekstrakt przemywa wodą, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i poddaje destylacji. Otrzymany izocyjanian miesza się z 70 cm^3 20%-owego kwasu solnego i ogrzewa przez 5 h na łaźni wodnej. Z zimnej mieszaniny poreakcyjnej krystalizuje chlorek amoniowy, z którego wolną aminę wydziela się po zalkalizowaniu, ekstrakcji i destylacji frakcjonowanej. 1,1-Dipropylobutyloaminę (t. wrz. 77–79°C/17 hPa) otrzymuje się z wydajnością 65%. 1-Heptylo-1-metylooktyloaminę (t. wrz. 130–131°C/3 hPa) otrzymuje się z wydajnością 50%.

Metoda D. 3-Aminoizochinolina [89]. Do oziębionego do temp. 0°C roztworu 1,5 mola cząsteczek wodorotlenku potasowego w 600 cm^3 wody wkrapla się 0,1 mola cząsteczek bromu, a następnie, mieszając, dodaje porcjami 0,1 mola cząsteczek amidu kwasu 3-izochinolinokarboksylowego utrzymując temp. 0–10°C. Mieszaninę ogrzewa się następnie przez 1 h w temp. 75–80°C, oziębia, dodaje 2 mole cząsteczek stałego wodorotlenku potasowego i pozostawia na 12 h w temperaturze pokojowej. Z mieszaniny poreakcyjnej, po oziębieniu do temp. 0°C, krystalizuje wolna amina, którą oczyszcza się przez krystalizację z benzenu. 3-Aminoizochinolinę otrzymuje się z wydajnością 60%; t.t. 177–178°C, pikrynian — t.t. 261°C.

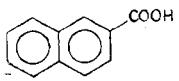
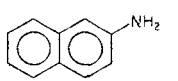
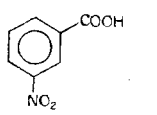
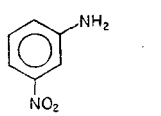
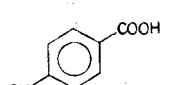
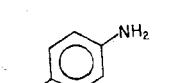
11.7.3. Reakcja Lossena — rozkład kwasu hydroksamowego

$$RCOOH \xrightarrow{NH_2OH \cdot HCl} RCONHOH \xrightarrow{\text{kwas polifosforowy}} RNH_2$$

Do 25–50 g kwasu polifosforowego dodaje się 0,03 mola cząsteczek kwasu karboksylowego i 0,035 mola cząsteczek chlorku lub wodorosiarczanu hydroksyloamoniowego. Całość miesza się, powoli ogrzewając na łaźni olejowej. W zakresie temp. 100–150°C mieszanina homogenizuje się (jednocześnie wydziela się chlorowodór, gdy użyto $NH_2OH \cdot HCl$). W temperaturze 150–170°C gwałtownie wydziela się dwutlenek węgla. Gdy zakończy się pienienie, mieszaninę wylewa się do 250 g lodu, odsącza i alkalizuje. Wydzieloną aminę ekstrahuje się benzenem lub odsącza i oczyszcza się odpowiednio przez destylację frakcjonowaną lub krystalizację [80] (tab. 11.23).

Tabela 11.23

Reakcja Lossena — rozkład kwasu hydroksamowego

Substrat	Produkt		
	wzór	t. t. [C°]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	107–109 (etanol)	80
 *3*	 *4*	110–114 (woda)	50
 *5*	 *6*	44–45 chlorowodorek: 238–239	70

11.7.4. Utleniające przegrupowanie amidów

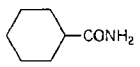
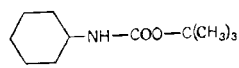
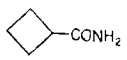
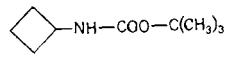
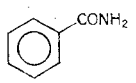
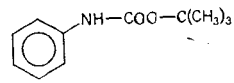
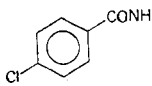
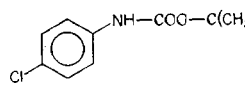
$$RCONH_2 \xrightarrow[R^1OH]{Pb(CH_3COO)_4} RNHCOOR^1$$

Do mieszaniny 0,03 mola cząsteczek amidu, 0,03 mola cząsteczek sproszkowanego tetraoctanu ołowiu w 70 cm^3 alkoholu *tert*-butylowego wkrapla się powoli (1 kropla na 3–4 s) 10 cm^3 trietyloaminy, utrzymując temp. 50–60°C. Podczas wkraplania zachodzi tworzenie izocyjanianu. Miarą prawidłowego przebiegu reakcji jest zniknięcie po kilku minutach początkowo czerwonego zabarwienia mieszaniny reakcyjnej. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się na kilka dni w temperaturze pokojowej, potem zatęża do 30 cm^3 i wlewa do mieszaniny lodu i 15 cm^3 kwasu octowego. Wykrystalizowany karbaminian† odsącza się i, jeśli to konieczne, krystalizuje z rozpuszczalnika typu węglowodorowego (tab. 11.24).

† Karbaminiany można przeprowadzić w odpowiednie aminy przez hydrolizę chlorowodorem w środowisku eteru dietylowego (wyd. 80–100%).

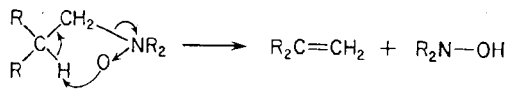
Tabela 11.24

Utleniające przegrupowanie amidów

Substrat	Produkt		
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 1	 2	78–79	30
 3	 4	80–81	60
 5	 6	133–136	75
 7	 8	105–106	70

11.8. Utlenianie amin

W aminach wolna para elektronowa atomu azotu może być wykorzystana do utworzenia wiązania z atomem tlenu. Źródłem tlenu są czynniki utleniające, jak nadtlenek wodoru i nadtlenokwasy (nadoctowy, monoperoksyftalowy). Trwały produkt reakcji powstaje w przypadku amin trzeciorzędowych. Charakter wiązania N—O powoduje, że trzeciorzędowe aminotlenki należy traktować jako szczególnego rodzaju sole oniowe. Typowa reakcja tych związków, *cis*-eliminacja, zwana *reakcją Cope'a* [90],



jest w istocie analogiczna do eliminacji Hofmanna, przebiegającej z udziałem czwartorzędowych zasad amoniowych. Reakcję eliminacji N-tlenków prowadzi się termicznie lub w sulfotlenku dimetylowym [91] (patrz także rozdz. 13). Pierwszo- i drugorzędowe aminy alifatyczne w warunkach utleniania, poprzez szereg różnych produktów pośrednich (hydroksyloamino-, nitrozo-, ...), dają z niewielką wydajnością nitrozwiązki. Reakcja ta nie ma większego znaczenia preparatywnego. N-Tlenki trzeciorzędowych amin można otrzymywać metodami opisanymi w cytowanej bibliografii [92–95]. Działanie silnych środków utleniających, takich jak $Cr_2O_7^{2\ominus}$, MnO_2, $Fe^{3\oplus}$ itp., na pierwszorzędowe aminy aromatyczne prowadzi w kontrolowanych warunkach do chinonów [94] **11 8.1.** Ta klasa związków

szczególnie łatwo powstaje podczas utleniania aminofenoli, diamin i fenoli. Bardzo dobrą i wydajną metodą utleniania fenoli i amin aromatycznych do chinonów **11.8.1** jest stosowanie $ON(SO_3K)_2$, tzw. *soli Fremy'ego* (patrz [95] — otrzymywanie).

11.8.1. Otrzymywanie chinonów w reakcji utleniania amin

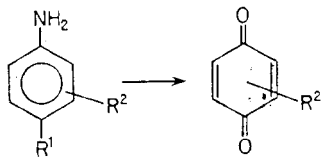
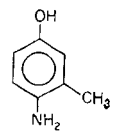
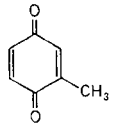
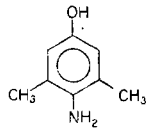
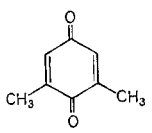
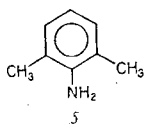
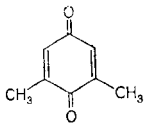
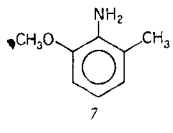
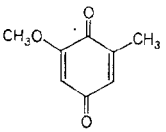
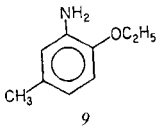
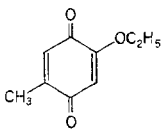


Tabela 11.25

Otrzymywanie chinonów w reakcji utleniania amin

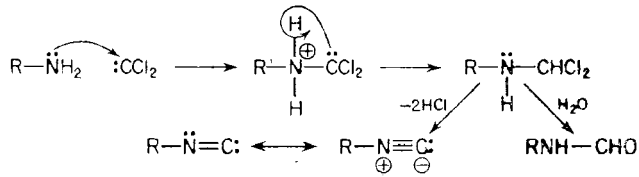
Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]	barwa
 *1*	A	 *2*	68–69 (po wstępnej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem)	50	—
 *3*	A	 *4*	70–72 (po wstępnej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem)	50	—
 *5*	B	 *6*	72–73 (po sublimacji)	80	—
 *7*	B	 *8*	152–153 (eter naftowy)	80	czerwona
 *9*	B	 *10*	101–102 (rozkład)	80	żółta

Metoda A [96]. Do zawiesiny 0,02 mola cząsteczek aminofenolu w 150 cm^3 wody dodaje się dwu-trzykrotnie większą ilość moli cząsteczek siarczanu żelazowego i natychmiast oddestylowuje się z parą wodną utworzony chinon. Destylat ekstrahuje się eterem dietylowym, ekstrakt suszy bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje z użyciem kolumny. Po usunięciu eteru chinon destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem.

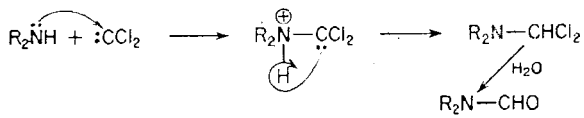
Metoda B [97]. Przygotowuje się roztwór 6 g soli Fremy'ego w 100 cm^3 roztworu ortofosforanu jednopotasowego o stężeniu 0,15 mol/dm^3 i 150–300 cm^3 wody. Otrzymany roztwór dodaje się do roztworu 0,01 mola cząsteczek aminy w 30–60 cm^3 acetonu. Mieszaninę pozostawia się na 1–3 h w temperaturze pokojowej, a następnie ekstrahuje (3 × × 100 cm^3) chloroformem. Ekstrakt suszy się i oddestylowuje chloroform pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszcza się przez sublimację lub krystalizację (tab. 11.25)

11.9. REAKCJA AMIN Z KARBENAMI

Elektrofilowym odczynnikiem atakującym parę elektronową aminowego atomu azotu jest układ karbenu $:C\langle$. Addukt o charakterze soli oniowej, utworzony z aminy pierwszorzędowej i dichlorokarbenu [98], ulega następującym przemianom:



W reakcji amin drugorzędowych z $:CCl_2$ tworzą się dialkiloformamidy [99]:



Reakcja prowadząca do otrzymania izocyjanku znana jest jako *próba izonitrylowa* ($:CCl_2$ tworzy się w reakcji $CHCl_3$ i KOH). Produktem reakcji jest toksyczny, o charakterystycznym nieprzyjemnym zapachu izocyjanek **11.9.1.** W reakcji ubocznej powstaje N-alkiloformamid **11.9.2.**

11.9.1. Otrzymywanie izocyjanków

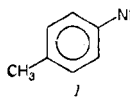
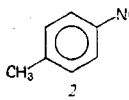
$$RNH_2 \xrightarrow{CHCl_3,\ KOH} R{-}NC$$

Metoda A [100]. 0,05 mola cząsteczek aminy rozpuszczonej w 3 cm^3 chloroformu i 5 cm^3 metanolu ogrzewa się prawie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Do mieszaniny dodaje się kolejno porcjami sproszkowany wodorotlenek sodowy i mieszaninę (2:3) chloroform/metanol, wstrząsając po dodaniu każdej porcji. Jednorazowa porcja NaOH = 1 g, jednora-

zowa porcja $CHCl_3/CH_3OH$ = 1,5 cm^3. Operację prowadzi się aż do wprowadzenia łącznie 15 g wodorotlenku i 25 cm^3 mieszaniny rozpuszczalników. Po oziębieniu odsącza się utworzony chlorek sodowy przemywając go na sączku eterem dietylowym. Połączone przesącze zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości. Pozostałość destyluje się z parą wodną. Destylat ekstrahuje się eterem dietylowym, ekstrakt przemywa rozcieńczonym kwasem siarkowym, wodą, suszy stałym wodorotlenkiem potasowym i poddaje destylacji frakcjonowanej.

Tabela 11.26

Otrzymywanie izocyjanków

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]	IR [cm^{-1}]
 *1*	A	 *2*	94–95/33	50	—
$(C_2H_5)_2N—(CH_2)_3NH_2$ *3*	B	$(C_2H_5)_2N—(CH_2)_3NC$ *4*	105–106/60	20	2150
$(C_2H_5)_2N—(CH_2)_2NH_2$ *5*	B	$(C_2H_5)_2N—(CH_2)_2NC$ *6*	94–95/60	15	2150
$(CH_3)_2N—(CH_2)_3NH_2$ *7*	B	$(CH_3)_2N—(CH_2)_3NC$ *8*	86–88/73	10	2150

Metoda B [101]. 0,6 mola cząsteczek sproszkowanego wodorotlenku potasowego w 90 cm^3 benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną (z rurką z $CaCl_2$) w kolbie o poj. 1 dm^3 i, mieszając, wkrapla się ostrożnie roztwór 0,1 mola cząsteczek aminy w 25 cm^3 chloroformu (reakcja jest silnie egzotermiczna). Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ostygnięcia, odsącza wydzielony osad przemywając go benzenem. Z połączonych przesączów oddestylowuje się rozpuszczalniki, a pozostałość frakcjonuje pod zmiejszonym ciśnieniem (zaleca się zbieranie frakcji w zakresie 20°C i następnie redestylację) (tab. 11.26).

11.9.2. Otrzymywanie N-alkiloformamidu w reakcji izonitrylowej

$$(C_2H_5)_2N—(CH_2)_3NH_2 \xrightarrow{CHCl_3,\ KOH} (C_2H_5)_2N—(CH_2)_3NH—CHO$$

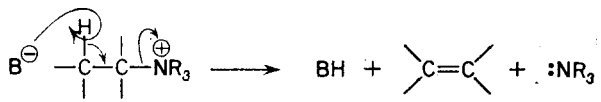
Do roztworu 0,1 mola cząsteczek aminy w 25 cm^3 chloroformu i 25 cm^3 metanolu wkrapla się roztwór 0,8 mola cząsteczek wodorotlenku potasowego w 100 cm^3 metanolu, prowadząc reakcję pod chłodnicą zwrotną (reakcja jest egzotermiczna). Mieszaninę poreakcyjną oziębia się, odsącza osad przemywając go metanolem. Przesącze zatęża się do momentu wyraźnego rozdzielenia się warstw. Górną warstwę poddaje się destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem. 3-(N, N-Dietyloamino)-propyloformamid otrzymuje się z wydajnością 20%; t. wrz. 116–118°C/2,5 hPa, IR: 3250 cm^{-1}, 1670 cm^{-1}, 1540 cm^{-1}.

11.10. REAKTYWNOŚĆ CZWARTORZĘDOWEGO KATIONU AMONIOWEGO WZGLĘDEM CZYNNIKÓW NUKLEOFILOWYCH

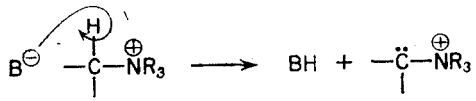
Kation $R_4N^{\oplus}$ może ulegać trzem typom reakcji z czynnikami o charakterze zasadowym (nukleofilowym):

1. Atak zasady na cząsteczkę $R_4N^{\ominus}$, związany z jednoczesnym podstawieniem R_3N przez atakujący odczynnik:

2. Atak zasady na atom wodoru przy atomie węgla β względem $-\overset{|}{\underset{|}{N^{\oplus}}}-$, związany z eliminacją atomu wodoru i cząsteczki aminy oraz utworzeniem alkenu (reakcje β-eliminacji zostały omówione rozdz. 6):



3. Atak zasady na atom wodoru przy atomie węgla α względem $-\overset{|}{\underset{|}{N^{\oplus}}}-$, związany z utworzeniem karboanionu:

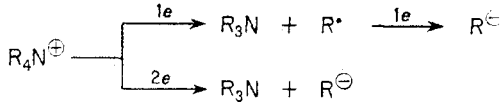


Konsekwencją utworzenia struktury ylidowej są reakcje wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia grupy alkilowej R od atomu azotu do atomu węgla α (*przegrupowanie Stevensa*) i inne reakcje o podobnym charakterze.

Wspólną grupę metod rozrywania wiązań węgiel–azot w solach amoniowych stanowią te reakcje, których istotą jest atak „swobodnego elektronu" na cząsteczkę soli amoniowej. Reprezentatywnym przykładem takiego przebiegu jest działanie roztworów metali alkalicznych (Li, Na, K) w różnych rozpuszczalnikach (bezwodny amoniak, niskocząsteczkowe aminy, etery i polietery, DMF, HMPA itd.); poza tym do reakcji o takim samym mechanizmie należy zaliczyć klasyczną *redukcję Emde'go* (działanie amalgamatu sodu)

$$R_4N^{\oplus}X^{\ominus} \xrightarrow{Na(Hg)} R_3N + RH$$

redukcję innymi metalami, np. niklem Raney'a, i redukcję elektrolityczną [102]. Bieg tej reakcji dwiema możliwymi drogami

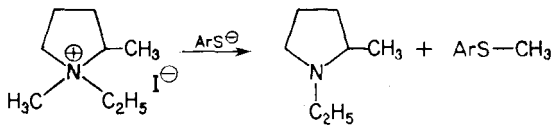


jest tematem szeregu prac [103, 104] poświęconych warunkom reakcji, względnej łatwości oderwania określonej grupy, studiom nad mechanizmem reakcji itp. zagadnieniom, w korelacji z budową soli i charakterem grup związanych z $N^{\oplus}$. Ze względu na wielokierunkowość przebiegu, reakcje te znajdują zastosowanie głównie w analizie, chociaż w określonych przypadkach selektywność jest wystarczająca dla ewentualnego wykorzystania w celach syntetycznych **11.10.4.**

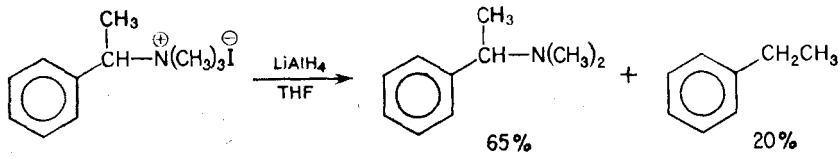
Inną grupę metod rozrywania wiązania C—N w solach amoniowych stanowią te reakcje, w których następuje podstawienie grupy R_3N przez różne aniony. Dla tej grupy metod poszukuje się optymalnych reagentów, które mogłyby zapewnić wysoką selektywność w określonych przypadkach. Jednym z lepiej poznanych reagentów jest anion tiofenolanowy, pod działaniem którego najlepiej zachodzi odbenzylowanie i odalkilowanie [105] **11.10.1**:

X=Ar, $-CH=CH_2$, $-CH=C(CH_3)_2$

Anion tiofenolanowy jest także aktywny w reakcji odalkilowania, głównie odmetylowania soli typu [106]:



Odmetylowanie obserwuje się także jako przeważający kierunek reakcji rozpadu soli benzyloalkiloamoniowych i tetraalkiloamoniowych podczas reakcji z glinowodorkiem itowym w tetrahydrofuranie [107] **11.10.2**:



Optymalne warunki reakcji odmetylowania czwartorzędowych octanów amoniowych stwarza środowisko obojętnego rozpuszczalnika (benzen, chloroform, DMF itp.) z dodatkiem niewielkiej ilości acetonitrylu, w temp. 80°C dla soli amin aromatycznych i w temp. 110–140°C dla soli amin alifatycznych [108] **11.10.3.** Podobne zachowanie aromatycznych amin drugo- i trzeciorzędowych obserwuje się podczas przepuszczania gazowego HBr lub HCl przez stopioną sól aminy w temp. 150–200°C:

Powyższa reakcja zachodzi wg mechanizmu S_N2, a łatwość odrywania zmienia się w kolejności: $CH_3 > C_3H_7 > C_2H_5$ [109]. Obecność podstawników elektronobiorczych w pierścieniu aromatycznym (szczególnie *orto*) ułatwia przebieg odalkilowania. Odmetylowanie jest także preferowanym kierunkiem rozpadu soli tetraalkiloamoniowych podczas ich ogrzewania w 2-aminoetanolu [110]. Reakcja ta jest swoistego rodzaju *trans*-czwartorzędowaniem. Produktem reakcji czwartorzędowej soli amoniowej z odczynnikami Grignarda jest amina trzeciorzędowa [111]. Reakcję prowadzi się w obecności katalitycznych ilości bromku kobaltawego:

$$R_3N^{\oplus}—R^1 + R^2MgX \xrightarrow[(C_2H_5)_2O]{CoBr_2} R_3N + R^2—R^1$$

W tym przypadku obserwuje się odbenzylowanie soli benzyloarylodialkiloamoniowych, odmetylowanie soli arylotrialkiloamoniowych i odalkilowanie soli allilotrialkiloamoniowych. Nie zachodzi natomiast odbenzylowanie soli benzylotrialkiloamoniowych.

Pewne znaczenie jako reakcja odalkilowania ma również działanie bromocyjanu na trzeciorzędowe aminy [112, 113]. W reakcji tej, prawdopodobnie poprzez nietrwałą sól oniową, powstaje dialkilocyjanamid i bromek alkilu:

$$R_3N + BrCN \rightarrow [R_3\overset{\oplus}{N}—CN]\,Br^{\ominus} \rightarrow \underset{\swarrow}{R_2N—CN} + RBr$$
$$R_2NH$$

Pochodna cyjanamidu może być zhydrolizowana do aminy drugorzędowej. Badanie reakcji pozwoliło ustalić szereg względnej łatwości rozerwania wiązania alkil–azot: allil > benzyl > metyl > alkil > rozerwanie pierścienia aminy cyklicznej, ma on jednak charakter przybliżony. Reakcja nie jest selektywna i w syntezie jest stosowana raczej sporadycznie. Nie bez znaczenia jest też wysoka toksyczność bromocyjanu, znacznie większa od toksyczności cyjanowodoru.

Na koniec należy wspomnieć o hydrogenolizie soli amoniowych i amin, prowadzącej również do rozerwania jednego z wiązań C—N.

11.10.1. Odbenzylowanie anionem tiofenolanowym [105]

$$ArS^{\ominus} + ArCH_2—\overset{\oplus}{N}R_3 \rightarrow Ar—S—CH_2Ar + R_3N:$$

Do zasadowego roztworu tiofenolu (0,025 mola cząsteczek w 5 cm^3 20%-owego wodorotlenku sodowego) dodaje się 0,005 mola cząsteczek chlorku amoniowego i ogrzewa w temp 90°C pod chłodnicą zwrotną przez 5–7 h. Po oziębieniu dodaje się 100 cm^3 benzenu. Roztwór benzenowy oddziela się i rozcieńczonym kwasem solnym ekstrahuje aminę. Kwaśny ekstrakt wodny ostrożnie alkalizuje się, wydzieloną aminę ekstrahuje benzenem, ekstrakt suszy i poddaje destylacji frakcjonowanej (tab. 11.27).

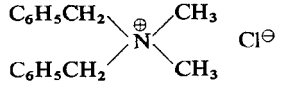
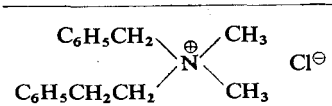
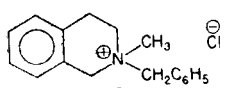
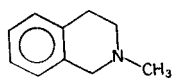
11.10.2. Odmetylowanie glinowodorkiem litowym [107]

$$\underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle |}{C_6H_5CH}}—\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3I^{\ominus} \xrightarrow{LiAlH_4,\ THF} \underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle |}{C_6H_5CH}}—N(CH_3)_2$$

$R = H, CH_3$

Tabela 11.27

Odbenzylowanie anionem tiofenolanowym

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
$C_6H_5CH_2\overset{\oplus}{N}(C_2H_5)_3\ Cl^{\ominus}$ *1*	$(C_2H_5)_3N$ *2*	88–89	20
 *3*	$C_6H_5CH_2N(CH_3)_2$ *4*	77–78/33	85
 *5*	$C_6H_5CH_2CH_2N(CH_3)_2$ *6*	89–91/21	70
 *7*	 *8*	98–100/16	50†

† Modyfikacja warunków wykonania: na 0,005 mola cząsteczek soli należy użyć 0,05 mola cząsteczek tiofenolu w 4 cm³ 5%-owego roztworu wodorotlenku sodowego i ogrzewanie prowadzić w temp. 65–70°C.

0,25 mola cząsteczek glinowodorku litowego w 200–250 cm³ tetrahydrofuranu utrzymuje się w stanie wrzenia przez 1 h, mieszając magnetycznie. Następnie dodaje się porcjami 0,05 mola cząsteczek soli czwartorzędowej, mieszając i ogrzewając aż do całkowitego wydzielenia metanu (ilość gazu można kontrolować włączając do wylotu chłodnicy gazometr). Mieszaninę poreakcyjną oziębia się i alkalizuje zimnym 25%-owym wodorotlenkiem sodowym (1 mol cząsteczek). Z kolei mieszaninę poddaje się destylacji z parą wodną. Destylat zakwasza się stężonym kwasem solnym i ekstrahuje substancje obojętne pentanem. Warstwę kwaśną zatęża się do małej objętości pod zmniejszonym ciśnieniem i alkalizuje. Wydzieloną aminę ekstrahuje się eterem dietylowym, ekstrakt suszy i poddaje destylacji frakcjonowanej. Dimetylobenzyloaminę (t. wrz. 77–78°C/33 hPa) otrzymuje się z wydajnością 40%. Dimetylo-α-metylobenzyloaminę (t. wrz. 86–87°C/28 hPa) — z wydajnością 65%†.

11.10.3. Odmetylowanie octanu amoniowego [108]

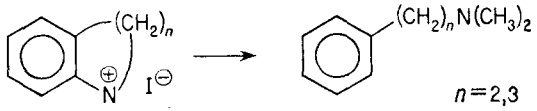
$$C_6H_5\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3\ CH_3COO^{\ominus} \rightarrow C_6H_5N(CH_3)_2$$

0,005 mola cząsteczek soli w 100 cm³ roztworu benzen–acetonitryl (3:1) ogrzewa się przez 1 h pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalniki oddestylowuje się pod zmniej-

† W obojętnym ekstrakcie po destylacji z parą wodną, obok innych związków (THF, butanol z redukcji THF) znajduje się produkt odbenzylowania soli czwartorzędowej, odpowiednio 50% i 20%.

szonym ciśnieniem, a pozostałość ekstrahuje eterem dietylowym; ekstrakt poddaje się destylacji frakcjonowanej. N, N-Dimetyloanilinę (t. wrz. 192–193°C) otrzymuje się z wydajnością 90%.

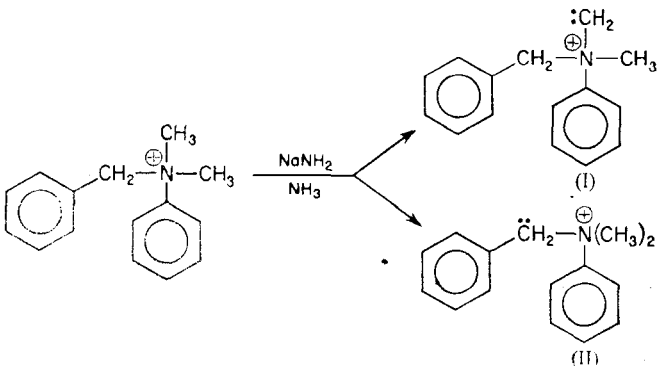
11.10.4. Redukcja sodem w bezwodnym amoniaku [114]



0,007 mola cząsteczek jodku N,N-dimetylo-2,3-dihydroindoliniowego (n = 2) lub N,N-dimetylo-1,2,3,4-tetrahydrochinoliniowego (n = 3) rozpuszcza się w 1,5 dm^3 świeżo destylowanego ciekłego amoniaku, dodaje 1% obj. wody, a następnie porcjami sód metaliczny, aż do uzyskania trwałego niebieskiego zabarwienia. Po upływie 10–15 min reakcję przerywa się rozkładając nadmiar sodu stałym chlorkiem amonowym (aż do odbarwienia roztworu). Następnie oddestylowuje się amoniak, a pozostałość rozpuszcza w małej ilości wody i ekstrahuje (3 × 50 cm^3) eterem dietylowym. Ekstrakty suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej. Aminę można także oczyszczać przez krystalizację pochodnej. N,N-Dimetylo-2-fenyloetyloaminę o t. wrz. 89–91°C/21 hPa (pikrynian: t.t. 133–134°C) otrzymuje się z wydajnością 90%. N,N-Dimetylo-3-fenylo-*n*-propyloaminę o t. wrz. 105–106°C/24 hPa (pikrynian: t.t. 99–103°C) otrzymuje się z wydajnością 95%.

11.11. PRZEGRUPOWANIE SOLI AMONIOWEJ POPRZEZ α-KARBOANION

α-Karboanion utworzony z czwartorzędowej soli amoniowej pod działaniem silnej zasady ($OH^⊖$, $NaNH_2/NH_3$, Ar—Li itp.) ulega kilku typom reakcji, zilustrowanych przykładem [115]:

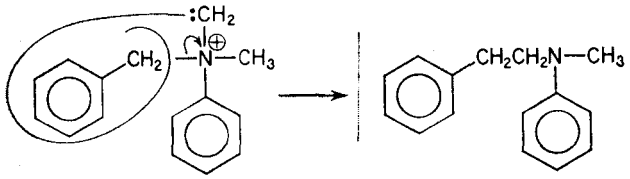


Łatwość utworzenia karboanionu związana jest z budową i rodzajem podstawników w soli amoniowej. Wyjątkowo ruchliwy jest atom wodoru w grupie fenacylowej

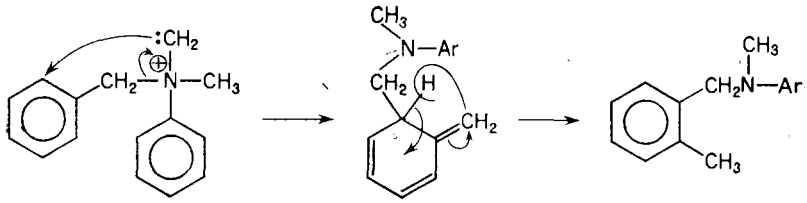
$ArCO—CH_2—\overset{\oplus}{N}<$, łatwo tworzy się anion przez oderwanie protonu z grupy benzylowej, obserwuje się też produkty reakcji karboanionów utworzonych z grupy metylowej.

Karboanion (I) ulega dwu zasadniczym reakcjom:

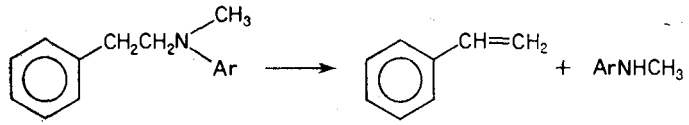
a) *przegrupowaniu Stevensa* **11.11.1**, polegającym na 1,2-przeniesieniu grupy benzylowej:



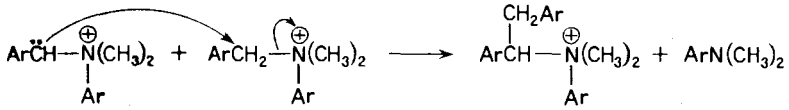
b) *przegrupowaniu Sommeleta* **11.11.2** wywołanym atakiem karboanionu na pozycję *orto* pierścienia atomatycznego:



Produkt przegrupowania Stevensa ulega w warunkach reakcji wtórnej β-eliminacji:



Karboanion (II) działa na następną cząsteczkę soli czwartorzędowej w reakcji podstawienia nukleofilowego:



Wtórnymi reakcjami powstałego kationu nowej soli amoniowej są β-eliminacja, przegrupowanie Sommeleta itd.

W rozwiązaniach preparatywnych rodzaj soli amoniowej i warunki reakcji mogą być tak dobrane, aby można było przeprowadzić jedną z dwu podstawowych reakcji (przegrupowanie Stevensa lub przegrupowanie Sommeleta) unikając procesów wtórnych. W pewnych przypadkach przegrupowanie *orto* może być związane z powiększeniem pierścienia [116]:

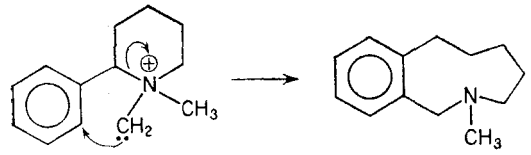
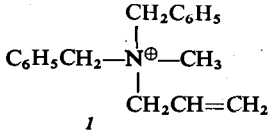
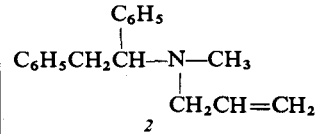
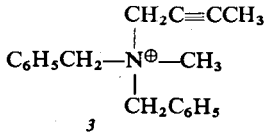
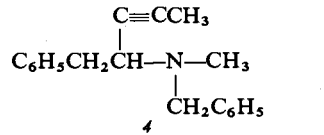
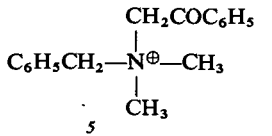
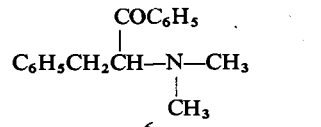
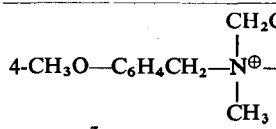
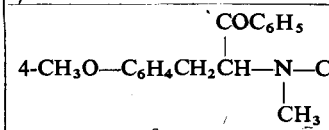
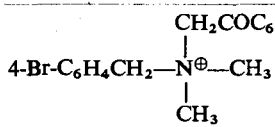
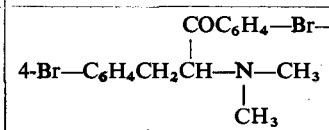
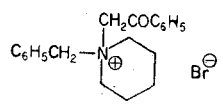
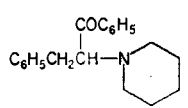
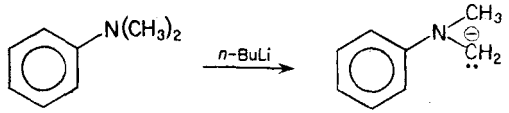


Tabela 11.28

Substrat	Metoda	Produkt: wzór	Produkt: t. wrz. [°C/hPa]	Produkt: t. t. [°C]	Produkt: wyd. [%]	Uwagi
 *1*	A	 *2*	175–177/20	—	30	przedgon: metyloallilobenzyloamina (t. wrz. 104–105°C/ /40hPa, wyd. 20%)
 *3*	A	 *4*	146–147/4	—	30	pogon: metylodibenzyloamina (t. wrz. 143–144°C/1,3 hPa, wyd. 60%)
 *5*	B	 *6*	—	77–79 (metanol–woda)	80	pikrynian (t. t. 147–149°C, etanol)
 *7*	B	 *8*	—	52–54 (metanol)	90	pikrynian (t. t. 143–145°C, metanol)
 *9*	B	 *10*	—	106–107 (metanol)	90	chlorowodorek (t. t. 235–238°C, rozkład)
 *11*	B	 *12*	—	80–81 (metanol)	90	pikrynian (t. t. 185–187°C, metanol)

Aminy trzeciorzędowe także tworzą α-karboanion pod działaniem tak silnej zasady jak butylolit [117]:

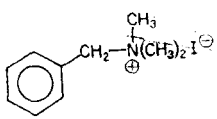
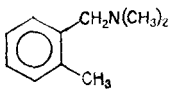
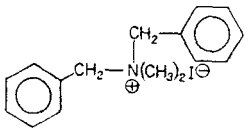
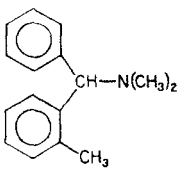
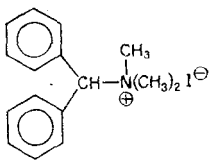
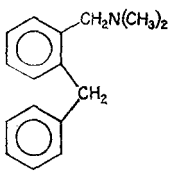
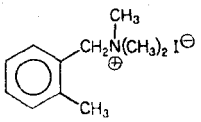
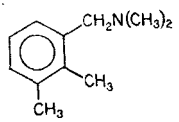


11.11.1. Przegrupowanie Stevensa

Metoda A [118]. 0,1 mola cząsteczek soli amoniowej miesza się dokładnie z 0,15 mola cząsteczek wodorotlenku potasowego w kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Następnie dodaje się 5 cm^3 etanolu i mieszaninę ogrzewa przez 1 h na łaźni wodnej. Do mieszaniny poreakcyjnej dodaje się wody do rozpuszczenia stałych substancji, po czym ekstrahuje eterem dietylowym. Ekstrakt eterowy po wysuszeniu poddaje się destylacji frakcjonowanej.

Tabela 11.29

Przegrupowanie Sommeleta

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]	uwagi
 *1*	 *2*	197–198, 80–81/19	95	pikrynian (t. t. 112–113°C, etanol)
 *3*	 *4*	—†	85	pikrynian (t. t. 177–178°C, etanol)
 *5*	 *6*	189–192/44	80	pikrynian (t. t. 151–152°C, etanol)
 *7*	 *8*	225–226, 101–102/20	60	pikrynian (t. t. 124–125°C, etanol)

† T.t. 47–49°C (etanol–woda).

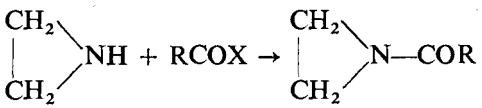
Metoda B [119, 120]. 0,1 mola cząsteczek soli amoniowej ogrzewa się przez 30 min na łaźni wodnej z 10%-owym nadmiarem roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 2 mol/dm³. Wytworzony olej oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje eterem dietylowym. Z połączonych ekstraktów oddestylowuje się eter, a pozostałość krystalizuje (tab. 11.28).

11.11.2. Przegrupowanie Sommeleta [121]

Do roztworu 0,15–0,2 mola cząsteczek amidku sodowego w 300 cm³ bezwodnego amoniaku powoli (w ciągu 15–20 min) dodaje się porcjami 0,1 mola cząsteczek soli amoniowej, mieszając roztwór magnetycznie i utrzymując temperaturę około −40°C. Wytworzony barwny roztwór miesza się przez 3 h, a następnie dodaje chlorek amonowy dla rozłożenia nadmiaru amidku sodowego. Z mieszaniny poreakcyjnej oddestylowuje się amoniak, a pozostałość ekstrahuje wodą i eterem dietylowym. Warstwę eterową ekstrahuje się kwasem, otrzymaną warstwę kwasową alkalizuje i wydzieloną, czystą aminę ekstrahuje znowu eterem dietylowym. Ekstrakt suszy się i poddaje destylacji frakcjonowanej (tab. 11.29).

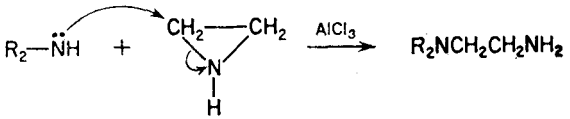
11.12. ROZPAD WIĄZANIA C—N W AZIRYDYNACH

Atom azotu trójczłonowego pierścienia azirydyny zachowuje w dużym stopniu swój nukleofilowy charakter, np. w reakcji ze związkami karbonylowymi



jednak, podobnie jak w związkach epoksy-, naprężenia istniejące w małych pierścieniach decydują, że podstawową reakcją tego typu związków jest łatwe rozerwanie pierścienia, tak pod wpływem kwasów jak i zasad. Reakcją o znaczeniu preparatywnym jest reakcja azirydyny z pierwszo- i drugorzędowymi aminami **11.12.1**, w której otrzymuje się niesymetrycznie podstawione diaminy.

11.12.1. Otrzymywanie diamin z azirydyny [122]



Do mieszaniny 0,34 mola cząsteczek bezwodnego chlorku glinowego w 50 cm³ bezwodnego benzenu lub 1,2,3,4-tetrahydronaftalenu, umieszczonej w kolbie zaopatrzonej w mieszadło, termometr, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, powoli wkrapla się z jednoczesnym mieszaniem i chłodzeniem 0,45 mola cząsteczek aminy. Następnie ogrzewa się całość do temp. 85°C w przypadku aminy drugorzędowej lub do temp. 175°C dla aminy pierwszorzędowej. W podanej temperaturze do mieszaniny reakcyjnej wprowadza się pary azirydyny (0,23

Tabela 11.30

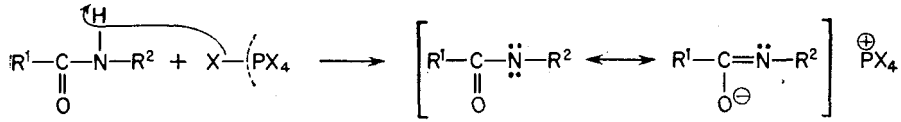
Otrzymywanie diamin z azirydyny

Substraty	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]	pikrynian t. t. [°C]
$(CH_2H_5)_2NH$, *1* *2*	$(C_2H_5)_2NCH_2CH_2NH_2$ *3*	144–145	80	207–208
$(n\text{-}C_4H_9)_2NH$, *4* *2*	$(n\text{-}C_4H_9)_2NCH_2CH_2NH_2$ *5*	98–99/17	80	—
6 *2*	*7*	254–255	80	172–173
$C_6H_5CH_2NH_2$, *8* *2*	$C_6H_5CH_2NHCH_2CH_2NH_2$ *9*	162–165/27	80	220–222
$C_6H_5NH_2$, *10* *2*	$C_6H_5NHCH_2CH_2NH_2$ *11*	262–264	80	179–180

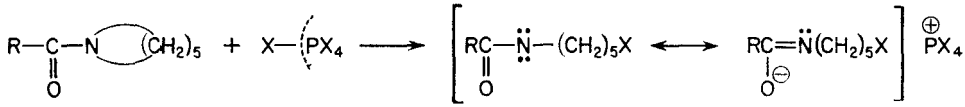
mola cząsteczek). Naczynie z azirydyną należy ogrzewać do temp. 70–80°C, aby zapewnić odpowiednio szybkie wprowadzenie jej do reakcji. Reakcja aminy z azirydyną jest egzotermiczna i nie wymaga dodatkowego ogrzewania. Całość miesza się jeszcze 30 min, oziębia w łaźni z lodem i przez chłodnicę powoli dodaje 250 g wody z lodem, a następnie, nie przerywając mieszania, małymi porcjami 150 g wodorotlenku potasowego. Z zimnej mieszaniny poreakcyjnej oddziela się warstwę organiczną, a wodną ekstrahuje (3×100 cm^3) benzenem. Ekstrakty po przemyciu wodą i wysuszeniu poddaje się destylacji frakcjonowanej, najlepiej z użyciem kolumny rektyfikacyjnej (tab. 11.30).

11.13. ODALKILOWANIE AMIDÓW. REAKCJA VON BRAUNA

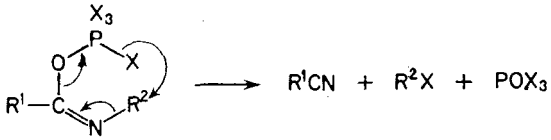
Reakcja odalkilowania amidów [123, 124] polega na działaniu środka halogenującego, PX_5 lub SOX_2, na drugo- i trzeciorzędowe amidy (w tym ostatnim przypadku przede wszystkim pochodne piperydyny). W wyniku reakcji otrzymuje się halogenopochodną z grupą alkilową, związaną uprzednio z atomem azotu, i nitryl, odpowiadający użytemu amidowi. Metoda może więc mieć znaczenie jako odalkilowanie aminy, po przeprowadzeniu jej w pochodną, np. benzoilową. Mechanizm reakcji może być przedstawiony następująco:



a w przypadku pochodnej cyklicznej

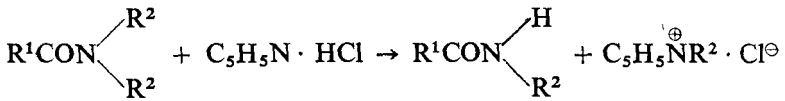


po czym zachodzi, najprawdopodobniej jednoczesne, związanie tlenu przez fosfor i przeniesienie chlorowca do grupy R^2:



Produktem reakcji pochodnej aminy cyklicznej jest α,ω-dihalogenopochodna.

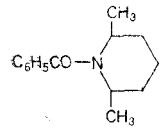
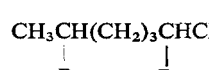
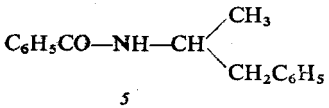
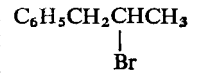
Reakcję von Brauna prowadzi się zazwyczaj bez rozpuszczalnika, chociaż można też stosować rozpuszczalnik — nitrometan [123]. Odalkilowanie amidów może także następować w wyniku ogrzewania ich z kilkakrotnym nadmiarem chlorku pirydyniowego [125]:



Reakcja zachodzi w temp. 200°C, a jej zakres został zbadany dla różnych grup związanych z —CON: alkilowych, arylowych, a także H.

Tabela 11.31

Otrzymywanie bromopochodnych w reakcji von Brauna

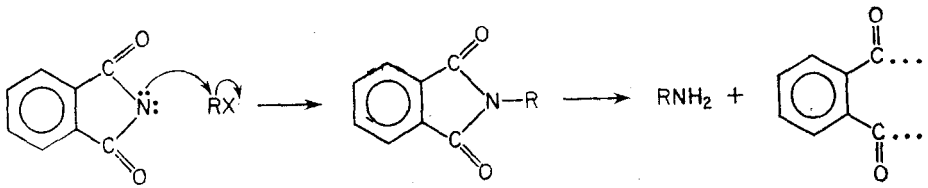
Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	128–130/40	20
$C_6H_5CO—NH—(n\text{-}C_4H_9)$ *3*	$n\text{-}C_4H_9Br$ *4*	101–103	50
 *5*	 *6*	94–96/7	35

11.13.1. Otrzymywanie bromopochodnych w reakcji von Brauna [124]

$$R^1CONHR^2 \xrightarrow{PX_5} R^2X + R^1CN$$

W kolbie aparatury destylacyjnej miesza się równomołową ilość amidu i bromku fosforu, a następnie, chłodząc, dodaje obliczoną (dla reakcji $PX_3 + X_2 \rightarrow PX_5$) ilość bromu. Mieszaninę powoli ogrzewa się pod zmniejszonym ciśnieniem, zbierając destylat aż do momentu wyraźnego rozkładu pozostałości w kolbie destylacyjnej. Destylat zawierający bromopochodną, tlenobromek fosforu i nitryl poddaje się destylacji frakcjonowanej z użyciem kolumny (tab. 11.31).

11.14. SYNTEZA GABRIELA [126]



W pierwszym etapie syntezy istotną rolę odgrywa anion ftalimidkowy, którego nukleofilowy charakter wykorzystywany jest w reakcji podstawienia ruchliwego atomu (przede wszystkim w alifatycznych chlorowcopochodnych pierwszorzędowych, rzadko w drugorzędowych: reakcji ulega także chlorowiec w halogenoestrach, halogenoketonach, halogenonitrylach itp.). W szczególnych przypadkach zachodzi także reakcja podstawienia ruchliwej grupy *p*-toluenosulfonianowej. Anion ftalimidkowy jako nukleofil bierze udział w innych reakcjach charakterystycznych, np. w 1,4-addycji do układów α,β-nienasyconych, w ataku na pierścień epoksydowy, i w kondensacji ze związkami karbonylowymi.

Typowa reakcja podstawienia chlorowca z utworzeniem alkiloftalimidu **11.14.1** zachodzi najczęściej wg mechanizmu S_N2. W niektórych jednak przypadkach (gdy w pozycji β względem halogenu znajduje się inny heteroatom — siarka, azot, tlen) reakcja przebiega przez stadium jonu oniowego:

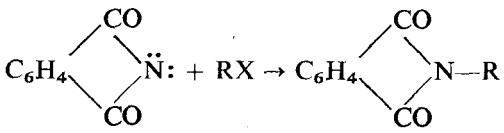
$$Y{-}CH_2CH_2{-}X \rightarrow \underset{\text{(I)}}{Y{-}CH_2CH_2{-}X} \rightarrow \underset{\text{(II)}}{\begin{array}{c} CH_2{-}CH_2 \\ \diagdown\ \overset{\oplus}{Y}\ \diagup \end{array}}$$

Miejsce ataku anionu ftalimidkowego na jon (II) uzależnione jest od budowy tego ostatniego.

Znaczenie syntezy Gabriela wynika z faktu, iż dobór warunków, tak reakcji podstawienia jak i następującej potem hydrolizy alkiloftalimidu **11.14.2**, prowadząc do wprowadzenia grupy $-NH_2$ na miejsce —X, pozwala na zachowanie innych grup funkcyjnych obecnych w związku wyjściowym (np. C=O, COOR, CN, a nawet selektywną wymianę jednego halogenu z zachowaniem innego w dihalogenopochodnych **11.14.4**). Z drugiej strony, otrzymana amina pierwszorzędowa pozbawiona jest zanieczyszczeń aminami wyższych rzędów (co jest regułą w typowej reakcji alkilowania amin i amoniaku).

Drugi etap syntezy może być prowadzony w warunkach hydrolizy kwasowej lub zasadowej. Szczególnie łagodne warunki stwarza *hydrazynoliza* (hydroliza hydrazyną) i hydroliza dwustopniowa (najpierw zasadowa do kwasu ftalamowego, a następnie kwasowa do aminy i kwasu ftalowego). Wybór metody hydrolizy związany jest z obecnością innych grup funkcyjnych w wyjściowym związku i koniecznością ich zachowania (lub, alternatywnie, jednoczesnej ich hydrolizy) w produkcie syntezy. Alkilowanie ftalimidu prowadzi się na ogół bez rozpuszczalnika (w nadmiarze RX) w temp. 200°C (kilkugodzinne ogrzewanie). Złagodzenie warunków reakcji umożliwiają takie środowiska, jak DMF, DMSO czy HMPA. Hydroliza i hydrazynoliza alkiloftalimidu przebiega najlepiej w środowisku wodno-alkoholowym.

11.14.1. Otrzymywanie alkiloftalimidów



Metoda A [127]. Mieszaninę 1 mola cząsteczek ftalimidu, 0,5 mola cząsteczek bezwodnego węglanu potasowego i 1,2 mola cząsteczek halogenopochodnej ogrzewa się pod sprawną chłodnicą zwrotną przez 3 h w temp. 180–200°C; reakcja na początku może mieć gwałtowny przebieg. Następnie oddestylowuje się nadmiar RX z parą wodną, a stałą pozostałość sączy, przemywa wodą a potem rozcieńczonym alkoholem etylowym. Otrzymany alkiloftalimid oczyszcza się przez krystalizację.

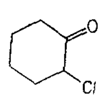
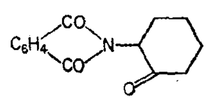
Metoda B [128]. 0,25 mola cząsteczek ftalimidku potasowego, 0,24 mola cząsteczek halogenopochodnej i 100–150 cm^3 dimetyloformamidu ogrzewa się przez 1–3 h pod chłodnicą zwrotną. Gorącą mieszaninę poreakcyjną wylewa się do 150 g lodu i całość ekstrahuje kilka razy małymi porcjami chloroformu. Ekstrakty chloroformowe przemywa się kolejno: rozcieńczonym wodorotlenkiem potasowym, wodą, rozcieńczonym kwasem solnym i wodą, a następnie suszy. Pozostałością po oddestylowaniu chloroformu jest surowy alkiloftalimid (krystalizacja z 95%-owego alkoholu etylowego).

Metoda C [129]. Do 0,25 mola cząsteczek ftalimidku potasowego w 200 cm^3 dimetyloformamidu dodaje się 0,4 mola cząsteczek chlorowcoketonu i mieszając ogrzewa w temp. 95°C przez kilka godzin. Gorącą mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1,5 dm^3 wody, odsącza wydzielony alkiloftalimid i krystalizuje dwa razy z etanolu, następnie raz z benzenu i na koniec z octanu etylu.

Metoda D [130]. 0,33 mola cząsteczek ftalimidku potasowego, 0,3 mola cząsteczek halogenopochodnej i 200 cm^3 absolutnego etanolu ogrzewa się przez 10 h pod chłodnicą zwrotną. Po reakcji oddestylowuje się połowę alkoholu, a pozostałość wlewa do 1 dm^3 wody. Alkiloftalimid wydziela się w postaci oleju, szybko zestalającego się. Po odsączeniu można go krystalizować z mieszaniny metanol–woda (tab. 11.32).

Tabela 11.32

Otrzymywanie alkiloftalimidów

Substrat	Metoda	Produkt: wzór	Produkt: t. t. [°C]	Produkt: wyd. [%]
$C_6H_5CH_2Cl$ *1*	A	$C_6H_4(CO)_2N{-}CH_2C_6H_5$ *2*	115–116 (kwas octowy)	65
$C_6H_5CH_2CH_2Br$ *3*	A	$C_6H_4(CO)_2N{-}CH_2CH_2C_6H_5$ *4*	131–132	65
$CH_3CH{=}CHCH_2Cl$ *5*	B	$C_6H_4(CO)_2N{-}CH_2CH{=}CHCH_3$ *6*	75–76 (etanol)	—
$CH_2{=}CHCH(CH_3)Cl$ *7*	B	$C_6H_4(CO)_2N{-}CH(CH_3)CH{=}CH_2$ *8*	85–86 (etanol)	—
$CH_2{=}CHCH_2CH_2Cl$ *9*	B	$C_6H_4(CO)_2N{-}CH_2CH_2CH{=}CH_2$ *10*	51–52 (etanol)	—
 *11*	C	 *12*	174–175	—
$BrCH_2CH_2CH_2CN$ *13*	D	$C_6H_4(CO)_2N{-}CH_2CH_2CH_2CN$ *14*	65–66 (metanol–woda)	60

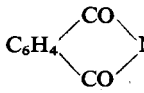
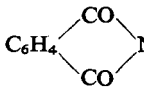
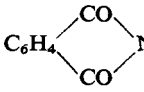
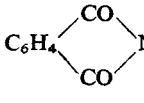
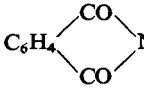
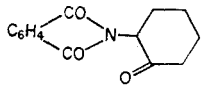
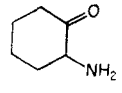
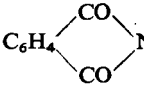
11.14.2. Hydroliza alkiloftalimidu — otrzymywanie amin

$$C_6H_4(CO)_2N{-}R \rightarrow R{-}NH_2$$

Metoda A [127]. Zawiesinę alkiloftalimidu, otrzymanego wg **11.14.1 (A)**, w alkoholu etylowym ogrzewa się z równomolową ilością 100%-owego wodzianu hydrazyny aż do otrzymania galaretowatego osadu. Następnie dodaje się stężony kwas solny (w nadmiarze) i dalej ogrzewa. Po reakcji odsącza się hydrazyd kwasu ftalowego, a z przesączu oddesty-

Tabela 11.33

Hydroliza alkiloftalimidów — otrzymywanie amin

Substrat	Metoda	Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	$C_6H_5CH_2NH_2$ *2*	184–187	95
 *3*	A	$C_6H_5CH_2CH_2NH_2$ *4*	200–205	95
 *5*	B	$CH_3CH{=}CHCH_2NH_2$ *6*	81–82	60†
 *7*	B	$CH_2{=}CHCHNH_2$ $\lvert$ CH_3 *8*	62–64	30†
 *9*	B	$CH_2{=}CHCH_2CH_2NH_2$ *10*	75–77	50†
 *11*	C	 *12*	—††	45†
 *13*	D	$NCCH_2CH_2CH_2NH_2$ *14*	—†††	40

† Wydajność obliczona względem RX użytego do otrzymania alkiloftalimidu.
†† Bromowodorek (t. t. 151–154°C, rozkład).
††† Chlorowodorek (t. t. 138–140°C, etanol).

lowuje alkohol (ewentualnie jeszcze raz odsącza się wydzielający się w procesie zatężania roztworu stały hydrazyd ftalowy). Zatężony przesącz alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym, ekstrahuje wydzieloną aminę eterem dietylowym, ekstrakt suszy i poddaje destylacji frakcjonowanej.

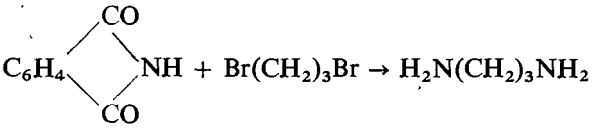
Metoda B [128]. Zawiesinę alkiloftalimidu surowego, otrzymanego wg **11.14.1 (B)**, w 150 cm^3 95%-owego etanolu ogrzewa się przez 1 h pod chłodnicą zwrotną z niewielkim molowo nadmiarem 85%-owego wodzianu hydrazyny. Następnie po oziębieniu dodaje się stężony

kwas solny, krótko ogrzewa, oziębia i odsącza wydzielony hydrazyd ftalowy przemywając go dobrze wodą (150 cm^3). Przesącze łączy się, oddestylowuje wodę i alkohol pod zmniejszonym ciśnieniem, a stałą pozostałość alkalizuje stężonym wodorotlenkiem potasowym. Wydzieloną aminę ekstrahuje się eterem dietylowym, ekstrakt suszy i poddaje destylacji frakcjonowanej.

Metoda C [129]. Czysty alkiloftalimid, otrzymany wg **11.14.1 (C)**, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 4 h z mieszaniną 250 cm^3 48%-owego kwasu bromowodorowego i 250 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Otrzymany kwas ftalowy odsącza się przemywając go wodą. Z przesączów oddestylowuje się rozpuszczalniki, ewentualne resztki wody pochłania się nad stałym KOH w eksykatorze. Produkt — surową sól aminy — poddaje się oczyszczaniu przez wytrącenie eterem dietylowym ze stężonego roztworu w bezwodnym etanolu.

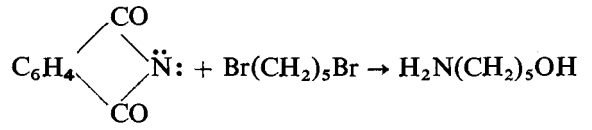
Metoda D [130]. Alkiloftalimid, otrzymany wg **11.14.1 (D)**, rozpuszcza się w 150 cm^3 alkoholu etylowego, ogrzewa do temp. 50°C i wkrapla 50%-owy wodzian hydrazyny (w nadmiarze). Otrzymany roztwór chłodzi się i utrzymuje w temperaturze pokojowej przez 1 h. Następnie dodaje się 50 cm^3 wody, a potem stężony kwas solny do odczynu kwaśnego wobec czerwieni Kongo. Otrzymany kwaśny roztwór ogrzewa się przez 2 h w temp. 60°C. Wytworzony hydrazyd ftalowy odsącza się, a przesącz zatęża do małej objętości pod zmniejszonym ciśnieniem, nie przekraczając temp. 40°C. Pozostałość alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego o stężeniu 10 mol/dm^3 (150 cm^3) i ekstrahuje (5×100 cm^3) eterem dietylowym. Roztwór eterowy suszy się i wytrąca chlorowodorek aminonitrylu 10%-owym roztworem chlorowodoru w bezwodnym alkoholu etylowym. Produkt odsącza się i krystalizuje (tab. 11.33).

11.14.3. Otrzymywanie trimetylenodiaminy



Mieszaninę 2 moli cząsteczek ftalimidu, 1 mola cząsteczek bezwodnego węglanu potasowego i 1,2 mola cząsteczek 1,3-dibromopropanu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 h w temperaturze około 200°C. Reakcja może mieć gwałtowny przebieg. Następnie oddestylowuje się nadmiar RX z parą wodną, a stałą pozostałość sączy, przemywa wodą i rozcieńczonym etanolem. Otrzymuje się diftalimidopochodną, którą bez dodatkowego oczyszczania poddaje się hydrolizie, wg **11.14.2 (A)**, otrzymując trimetylenodiaminę (t. wrz. 134–136°C) z wydajnością 50–60% (względem RX).

11.14.4. Otrzymywanie 5-aminopentanolu [131]



0,3 mola cząsteczek ftalimidku potasowego i 1 mol cząsteczek 1,5-dibromopentanu, mieszając, ogrzewa się przez 12 h w temp. 200°C. Następnie przeprowadza się destylację z parą wodną, a stałą pozostałość ekstrahuje eterem dietylowym. Pozostałością po oddestylowaniu eteru jest monoftalimidopochodna, której hydrolizę prowadzi się ogrzewając przez 1 h pod chłodnicą zwrotną z 5-krotnym molowo nadmiarem 20%-owego wodorotlenku potasowego. Następnie prowadzi się destylację używając sprawnej kolumny; końcowy produkt powtórnie rektyfikuje się. 5-Aminopentanol (t. wrz. 270–271°C) otrzymuje się z wydajnością 40% (względem RX).

Bibliografia

1. Kornblum N., Cooper G. D., Taylor J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3011 (1950).
2. Kornblum N., *Org. Reactions*, **2**, 262 (1944).
3. Brewster R. Q., Poje J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2418 (1939).
4. Rutherford K. G., Redmond W. A., *J. Org. Chem.*, **28**, 568 (1963).
5. Meerwein H., *Angew. Chem.* ,**70**, 211 (1958).
6. Hendrickson J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1251 (1961).
7. Cadogan J.I.G., Roy D. A., Smith D. M., *J. Chem. Soc., C*, **1966**, 1249.
8. Clarke H. T., Read R. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 1001 (1924).
9. Clark J. C., Cookson R. C., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 686.
10. Roe A., *Org. Reactions*, **5**, 193, (1949).
11. Rutherford K. G., Redmond W., Rigamonti J., *J. Org. Chem.*, **26**, 5149 (1961).
12. Ferm R. L., van der Werf C. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4809 (1950).
13. Starkey E. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1479 (1937).
14. Hodgson H. H., Marsden E., *J. Chem. Soc.*, **1944**, 22.
15. Bachmann W. E., Hoffmann R. A., *Org. Reactions*, **2**, 224 (1944).
16. Huisgen R., Krause L., *Ann.*, **574**, 157 (1951).
17. Leake P. H., *Chem. Rev.*, **56**, 27, 1956; de Tar D. F., *Org. Reactions*, **9**, 409 (1957).
18. Fischer O., Schmidt H., *Chem. Ber.*, **27**, 2786 (1894).
19. De Tar D. F., Releya D. I., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4302 (1956).
20. Forrest J., Tucker S. H., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1137; Sako S., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **9**. 55 (1934); Simpson J.C.E., *J. Chem. Soc.*, **1943**, 447.
21. Graebe C., Ullmann F., *Chem. Ber.*, **29**, 1876 (1896).
22. Cullinane N. M., Rees A. G., Plummer C.A.J., *J. Chem. Soc.*, **1939**, 151.
23. De Tar D. F., Sagmanli S. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 965 (1950).
24. Schetty G., *Helv. Chim. Acta*, **32**, 24 (1949).
25. Campbell C., MacLean J.A.R., *J. Chem. Soc.*, **1942**, 504.
26. Heacock A. R., Hey D. H., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3.
27. Hey D. H., Moynehan T. M., *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1563.
28. De Tar D. F., Chu Y. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1686 (1954).
29. Rondestvedt C. S., *Org. Reactions*, **11**, 189 (1960).
30. Dickerman S. C., Weiss K., Ingberman A. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1904 (1958).
31. Rondestvedt C. S., Vogel O., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2313 (1955).
32. Lythpoe B., Todd A. R., Topham A., *J. Chem. Soc.*, **1944**, 315; *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4975 (1951).
33. Goldberg A. A., Kelly W., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1919.
34. Osborn A. S., Schofield K., *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2100; Schofield K., Simpson J.C.E., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1170.
35. Baumgarten H. E., de Brunner M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3489 (1954).
36. Jones E.C.S., Kenner J., *J. Chem. Soc.*, **1930**, 919.
37. Hubbard D. M., Scott E. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2390 (1943).

38. Ashley J. N., Davis B. M., Nineham A. W., Slack R., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3881; Matson A. M., Jensen C. O., Dutcher R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1284 (1948).
39. Charcharow A. A., *Zh. Obshch. Khim.*, **23**, 1175 (1953).
40. Hodgson H. H., Turner H. S., *J. Chem. Soc.*, **1942**, 748.
41. Dunker M.F.W., Starkey E. B., Jenkins G. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 2308 (1936).
42. Dunker M.F.W., Starkey E. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3005 (1939).
43. Ruddy A. W., Starkey E. B., Hartung W. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 828 (1942).
44. Grillot G. F., Gormley W. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1968 (1945).
45. Lambooy J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5327 (1950).
46. Carter P. R., Hey D. H., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 150.
47. Hodgson H. H., Foster C. K., *J. Chem. Soc.*, 1942, 581.
48. Smith L. E., Haller H. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 143 (1939).
49. Kornblum N., Iffland D. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2137 (1949).
50. Hodgson H. H., Walker J., *J. Chem. Soc.*, **1933**, 1620.
51. Fry H. S., Grote I. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 710 (1926).
52. Newman M. S., Fones W. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1221 (1947).
53. Lewis W. E., Cheetham H. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 2117 (1921).
54. Palmer C. S., Adams R., *J. Am. Chem. Soc.*, **44**, 1356 (1922).
55. Elks J., Haworth J. W., Hey D. H., *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1284.
56. France H., Heilbron I. M., Hey D. H., *J. Chem. Soc.*, **1940**, 369.
57. Kochi J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5090 (1955).
58. Coyner E. C., Ropp G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2283 (1948).
59. Turney T. A., Wright G. A., *Chem. Rev.*, **59**, 597 (1959).
60. Taylor T. W., Price L. S., *J. Chem. Soc.*, **1929**, 2052.
61. Hanna C., Schneler F. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3693 (1952).
62. Whitmore F. C., Langlois D. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 3438 (1932).
63. Sarel S., Newman M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5416 (1956).
64. Sperber N., Papa D., Schwenk E., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3091 (1948).
65. Olah G. A., Olah J. A., *J. Org. Chem.*, **30**, 2386 (1965).
66. Walker J., *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1304.
67. Work T. S., *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1315.
68. Newman M. S., Beal P. III, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1506 (1949).
69. Blicke F. F., Zienty M. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2945 (1941).
70. Crook E. M., Davies W., *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1697.
71. Burger A., Harnest G. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2382 (1943).
72. Preobrażeński N. A., Kabacznik M. J., *Chem. Ber.*, **66**, 1541 (1933).
73. Newman M. S., Beal P. III, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5161 (1950).
74. King H., Work T. S., *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1307.
75. Wallis E. S., Lane J. E., *Org. Reactions*, **3**, 267 (1946).
76. Barr D. A., Haszeldine R. N., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 30.
77. Smith P.A.S., *Org. Reactions*, **3**, 337 (1946).
78. Weinstock J., *J. Org. Chem.*, **26**, 3511 (1961).
79. Yale H. J., *Chem. Ber.*, **33**, 242 (1943).
80. Snyder H. R., Elston C. T., Kellom D. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2014 (1953).
81. Bachmann G. B., Goldmacher J. E., *J. Org. Chem.*, **29**, 2576 (1964).
82. Baumgarten H. E., Staklis A., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1141 (1965).
83. Jackson L. K., Smart G. N., Wright G. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1539 (1947).
84. Hauser C. R., Renfrow W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 121 (1937).
85. Zimmer H., Audrieth L. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3856 (1954).
86. Rees C. W., Storr R. E., *Chem. Commun.*, **1968**, 1305.
87. Magnien E., Baltzly R., *J. Org. Chem.*, **23**, 2029 (1958).
88. Sperber N., Fricano R., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3352 (1949).
89. Teague C. E., Roe A., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 688 (1951).

90. Cope A. C., Trumbull E. R., *Org. Reactions*, **11**, 317 (1960).
91. Cram D. J., Sahyun M.R.V., Knox G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1734 (1962).
92. Cope A. C., Le Bel N. A., Lee H. H., Moore W. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4720 (1957).
93. Ochiai E., *J. Org. Chem.*, **18**, 548 (1953).
94. Cason J., *Org. Reactions*, **4**, 305 (1948).
95. Singh R. P., *Can. J. Chem.*, **44**, 1994 (1966).
96. Smith L. I., Irwin W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1036 (1941).
97. Teuber H. J., Hasselbach M., *Chem. Ber.*, **92**, 674 (1966).
98. Parham W. E., Schweizer E. E., *Org. Reactions*, **13**, 55 (1963).
99. Sanders M., Murray R., *Tetrahedron*, **6**, 88 (1959).
100. Hammick D. L., New R.C.A., Sidgwick N. V., Sutton L. E., *J. Chem. Soc.*, **1930**, 1876.
101. Smith P.A.S., Kalenda N. W., *J. Org. Chem.*, **23**, 1599 (1958).
102. Wróbel J. T., Krawczyk A. R., *Roczniki Chem.*, **45**, 1465 (1971).
103. Grovenstein E., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1275 (1966); *ibid.*, **81**, 4842 (1959).
104. Wróbel J. T., Bień A. S., *Roczniki Chem.*, **45**, 1197 (1971).
105. Kametani T., Kigasawa K., Hiiragi M., Wagatsuma N., Wakisaka K., *Tetrahedron Letters*, **8**, 635 (1969).
106. McKenna J., Hutley B. G., White J., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1729.
107. Cope A. C., Ciganek E., Fleckenstein L. T., Meisinger M.A.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4651 (1960).
108. Wilson N.D.V., Joule J. A., *Tetrahedron*, **24**, 5493 (1968).
109. Chambers R. A., Pearson D. E., *J. Org. Chem.*, **28**, 3144 (1963).
110. Hunig S., Baron W., *Chem. Ber.*, 90, 395 (1957).
111. Kharasch M. S., Williams G. M., Nudenberg W., *J. Org. Chem.*, **20**, 937 (1955).
112. Hageman H. A., *Org. Reactions*, 7, 198 (1953).
113. Astill B. O., Boekelheide V., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4079 (1955).
114. Wróbel J. T., Bień A. S., Pazdro K. M., *Roczniki Chem.*, **41**, 767, (1967).
115. Jones G. C., Beard W. Q., Hauser C. R., *J. Org. Chem.*, **28**, 199 (1963).
116. Jones G. C., Hauser C. R., *J. Org. Chem.*, **27**, 3572 (1962).
117. Lepley A. R., Khan W. A., *J. Org. Chem.*, **33**, 4362 (1968).
118. Babajan A. T., Indżikian M. G., Ajwazowa P. A., *Zh. Obshch. Khim.*, **33**, 6, 1773 (1963).
119. Stevens T. S., Creighton E. M., Gordon A. B., MacNicol M., *J. Chem. Soc.*, **1928**, 3193.
120. Stevens T. S., *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2107,
121. Kantor S. W., Hauser C. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4122 (1951).
122. Coleman G. H., Callen J. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2006 (1946).
123. Vaughan W. R., Carlson R. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 769 (1962).
124. Leonard N. J., Nommensen E. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2808 (1949).
125. Klamann D., Schaffer E., *Chem. Ber.*, **87**, 1294 (1954).
126. Gibson M. S., Bradshav R. W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 7, 919 (1968).
127. Ing H. R., Manske R.H.F., *J. Chem. Soc.*, **1926**, 2348.
128. Roberts J. D., Mazur R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2509 (1951).
129. Curtin D. Y., Schmukler S., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1105 (1955).
130. Goldberg A. A., Kelly W., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1369.
131. Kremer C. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1321 (1939).
132. Koelsch C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 969 (1939).
133. Mai J., *Chem. Ber.*, **35**, 162 (1902).
134. Adams R., Kornblum N., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 188 (1941).
135. Hodgson H. H., Heyworth F., Ward E. R., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1512.
136. Hodgson H. H., Ward E. R., *J. Chem. Soc.*, **1947**, 127.
137. Hey D. H., Mulley R. D., *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2276.
138. Malinowski S., *Roczniki Chem.*, **29**, 37 (1955).
139. Koelsch C. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 57 (1943).
140. Cristol C. J., Norris W. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3005 (1954).
141. Koelsch C. F., Boekelheide V., *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 412 (1944).

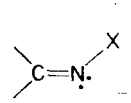
Rozdział 12

WIĄZANIE WIELOKROTNE WĘGIEL—AZOT

12.1. Reaktywność wiązania wielokrotnego węgiel–azot 621
12.2. Addycja nukleofilowa bez udziału katalizatora 624 12.2.1. Otrzymywanie ketoimin 628. 12.2.2. Otrzymywanie amin pierwszorzędowych w wyniku redukcji kompleksu nitrylu ze związkiem Grignarda 629. 12.2.3. Otrzymywanie fenyloalkiloketonów 630. 12.2.4. Otrzymywanie 3-acetylofuranu 631. 12.2.5. Otrzymywanie amin drugorzędowych w reakcji aldimin ze związkami Grignarda 632. 12.2.6. Otrzymywanie 1-fenylo-1-fenyloamino-2-nitroetanu 633. 12.2.7. Kondensacja Thorpego–Zieglera heptanodinitrylu 633
12.3. Reakcje nukleofilowe przebiegające wobec katalizatorów kwasowych 634 12.3.1. Otrzymywanie 1-naftyloacetamidu 639. 12.3.2. Otrzymywanie kwasu 1-naftylooctowego 640. 12.3.3. Otrzymywanie amidów w wyniku hydrolizy nitryli kwasem polifosforowym 640. 12.3.4. Otrzymywanie estrów w wyniku alkoholizy nitryli 642. 12.3.5. Otrzymywanie chlorowodorków iminoestrów etylowych 643. 12.3.6. Otrzymywanie ortoestrów etylowych 644. 12.3.7. Otrzymywanie *p*-chlorobenzonitrylu 645. 12.3.8. Otrzymywanie 2,4,6-trifenylo-1,3,5-triazyny 647. 12.3.9. Otrzymywanie 2-pirydyloacetanilidu 647. 12.3.10. Otrzymywanie *cis*-3-okso-2_a3,4,5,5a,6,7,11b-oktahydro-1H-nafto-(1,2-c)azepiny 648
12.4. Addycja nukleofilowa wobec katalizatorów zasadowych 648 12.4.1. Otrzymywanie kwasu 2-chinolinokarboksylowego 649. 12.4.2. Otrzymywanie nikotynoamidu 650. 12.4.3. Otrzymywanie 5-cyjanopentanoamidu 650
12.5. Reakcje z czynnikami elektrofilowymi. Reakcja Rittera 651 12.5.1. Otrzymywanie N-[(1-fenylo)-izopropylo]-acetamidu i 1-fenylo-2-aminopropanu 651
12.6. Reakcje nitryli i izonitryli ze związkami karbonylowymi 652 12.6.1. Otrzymywanie 2-okso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinoliny 653
12.7. Reakcje eliminacji 654 12.7.1. Otrzymywanie nitryli z aldehydów 654. 12.7.2. Otrzymywanie kwasów z aldoksymów 654
12.8. Reakcje redukcji 657 12.8.1. Redukcja nitryli wobec bezwodnika octowego 661. 12.8.2. Redukcja nitryli wobec stopu Raneya 662. 12.8.3. Hydrogenoliza wiązania C≡N 664. 12.8.4. Redukcja glinowodorkiem litowym 664. 12.8.5. Redukcja sodem w 1-butanolu 667. 12.8.6. Otrzymywanie aldehydów. Reakcja Stephena 667. 12.8.7. Otrzymywanie kwasu pimelinowego 668. 12.8.8. Otrzymywanie pierwszorzędowych amin z ketonów i amoniaku w wyniku redukcji wodorem na katalizatorze platynowym 668. 12.8.9. Otrzymywanie amin wobec borowodorku sodowego 670. 12.8.10. Otrzymywanie trzeciorzędowych amin w wyniku redukcyjnego metylowania formaldehydem wobec kwasu mrówkowego 670
Bibliografia 671 **Literatura uzupełniająca** 673

12.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA WIELOKROTNEGO WĘGIEL-AZOT

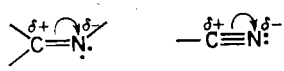
Wiązanie wielokrotne węgiel–azot występuje w takich związkach, jak:



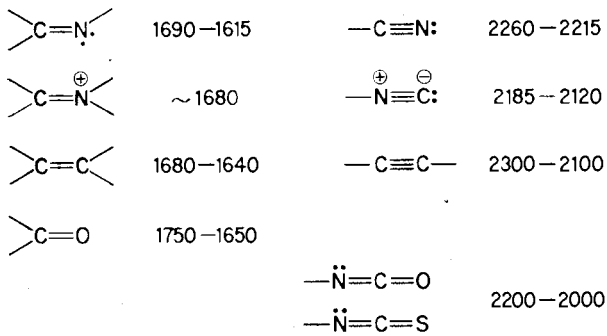
iminy X=H, R
oksymy X=OH
hydrazony $X=NH_2$
azyny X=N=C<

nitryle

Wiązanie wielokrotne węgiel–azot wykazuje trwałą polaryzację, podobnie jak każde inne wiązanie między atomami o różnej elektroujemności:

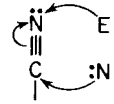


Obecność elektronów π sprzyja zwiększeniu stopnia polaryzacji pod wpływem innych czynników reagujących lub katalizatorów. Struktura wiązań wielokrotnych węgiel–azot jest analogiczna do struktury odpowiednich wiązań homoatomowych, co sprawia, że np. częstości drgań rozciągających w widmach podczerwieni tych wiązań (cm^{-1}) są zbliżone:



Właściwości chemiczne wiązań wielokrotnych węgiel–azot są najbardziej zbliżone do właściwości grupy karbonylowej w aldehydach i ketonach. Mniejsza reaktywność związków z wiązaniem C=N (lub C≡N) wynika z mniejszej różnicy elektroujemności obu pierwiastków, niż ma to miejsce w wiązaniu C=O.

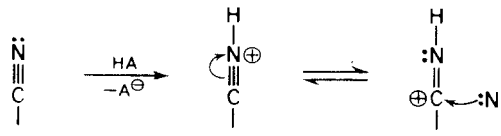
Związki zawierające wielokrotne wiązania węgiel–azot mogą ulegać reakcjom zarówno pod wpływem czynników nukleofilowych (:N) jak i elektrofilowych (E). Miejsce addycji zdeterminowane jest kierunkiem polaryzacji wiązania:



Nie ma tu dwuznaczności co do kierunku przyłączenia reagenta niesymetrycznego, jednakże produkty addycji do wiązania C=N mogą posiadać odmienną konfigurację: *cis* lub *trans* (*syn* lub *anti*).

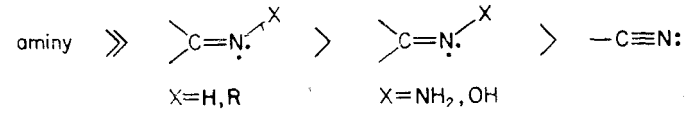
Reaktywność wiązania C=N w obu izomerach geometrycznych jest różna.

Wiązanie C≡N ulega bezpośrednim atakom tylko w przypadku odczynników o silnym charakterze nukleofilowym. Reakcje ze słabymi nukleofilami wymagają zastosowania katalizatorów kwasowych lub zasadowych. Katalizator kwasowy (kwas protonowy lub kwas Lewisa) zwiększa polaryzację wiązania C≡N, ułatwiając oddziaływanie z nukleofilem:

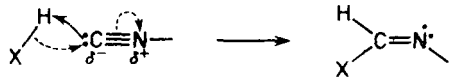


Odmienne działanie katalizatora zasadowego przez polaryzację lub oderwanie protonu od czynnika nukleofilowego powoduje spotęgowanie jego właściwości elektronodonorowych.

W ostatnich latach znacznie rozszerzono badania reakcji wiązań C≡N i C=N z czynnikami elektrofiłowymi. Reakcje te przebiegają zwykle wobec katalizatorów kwasowych, których działanie polega na zwiększeniu właściwości elektronoakceptorowych czynników atakujących atom azotu w wielokrotnym wiązaniu węgiel–azot. Podatność na atak elektrofilowy rośnie wraz ze wzrostem zasadowości atomu azotu w tym wiązaniu. Mimo obecności, podobnie jak w aminach, wolnej pary elektronowej, zasadowość atomu azotu w sposób decydujący zależy od krotności wiązania i bezpośredniego otoczenia w cząsteczce związku. Przyczyna tego zjawiska tkwi odpowiednio w zawartości orbitalu *s* w orbitalu zhybrydyzowanym wiązania i możliwości rezonansu wolnej pary elektronowej z innymi wiązaniami wielokrotnymi, a także z obecnością atomów pierwiastków bardziej elektroujemnych niż atom azotu, a z nim związanych. Tak więc w szeregu związków zasadowy charakter atomu azotu maleje w sposób następujący:



W izocyjankach, związkach zawierających wiązanie $-\overset{\oplus}{N}\equiv\overset{\ominus}{C}:$ (właściwości wiązania lepiej oddaje zapis $-\overset{\delta+}{N}\equiv\overset{\delta-}{C}:$ uwzględniający większą elektroujemność atomu azotu niż węgla), atom azotu posiadający formalny ładunek dodatni pozbawiony jest zupełnie właściwości zasadowych, a atom węgla z wolną parą elektronową staje się centrum nukleofilowym. W konsekwencji przyłączenie czynnika elektrofilowego do wiązania $-\overset{\oplus}{N}\equiv\overset{\ominus}{C}:$ często stanowi pierwszy etap, po którym następuje przyłączenie nukleofilu do atomu węgla grupy izocyjankowej:



Sole imoniowe $\rangle C=\overset{\ominus}{N}\langle$ są wrażliwe na atak czynników nukleofilowych, pod wpływem których, w zależności od budowy cząsteczki soli, następuje addycja bądź przegrupowanie do enaminy $\rangle C=C-N\langle$, albo powstają produkty rozerwania wiązania $=C-N$.

Polarny charakter wielokrotnych wiązań węgiel–azot sprzyja reakcjom polimeryzacji między cząsteczkami tego samego rodzaju oraz reakcjom cykloaddycji. W obu przypadkach powstają związki heterocykliczne o zróżnicowanej budowie. Polarny charakter wiązań węgiel–azot, poprzez efekt indukcyjny ($-I$), zwiększa aktywność atomów wodoru, występujących jako podstawniki przy α atomie węgla i prowadzi do utworzenia karboanionów $\rangle\overset{\ominus}{C}-C\equiv N \rightleftharpoons \rangle C=C=\overset{\ominus}{N}$. Łatwość tworzenia karboanionów jest cechą niekorzystną

w przemianach, które przebiegają z udziałem wiązania węgiel–azot. Towarzyszące tym reakcjom procesy wtórne obniżają wydajność oczekiwanych produktów.

Reaktywność omawianych wiązań zależy od budowy całej cząsteczki. Na podstawie właściwości elektronoakceptorowych lub elektronodonorowych podstawników znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie wiązania wielokrotnego można wnioskować o zmianie reaktywności centrum nukleofilowego lub elektrofilowego w obrębie wiązania. Efekty elektronowe i steryczne podstawników, pociągając za sobą zmianę stopnia spolaryzowania wiązania C≡N, decydują o jego reaktywności. Efekty steryczne, np. w reakcjach addycji, odgrywają mniejszą rolę z uwagi na liniową budowę tego wiązania, w przeciwieństwie do grupy karbonylowej i innych grup funkcyjnych z wiązaniem wielokrotnym.

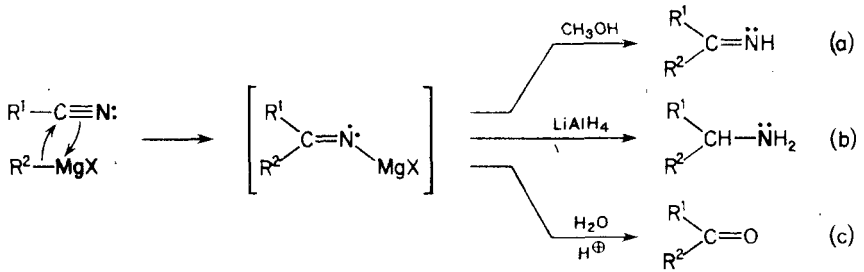
Mimo że polaryzacja wielokrotnych wiązań węgiel–azot sprzyja wszelkiego rodzaju reakcjom jonowym, znane są również przemiany przebiegające według innych mechanizmów. Należą do nich między innymi niektóre reakcje elektrocykliczne i wolnorodnikowe.

Niewątpliwie najważniejszą klasą spośród omawianych związków z punktu widzenia chemika organika są nitryle. Spośród innych związków zawierających wielokrotne wiązania węgiel–azot należy wymienić izocyjaniany R—N=C=O i cyjaniany R—O—C≡N oraz ich analogi siarkowe.

12.2. ADDYCJA NUKLEOFILOWA BEZ UDZIAŁU KATALIZATORA

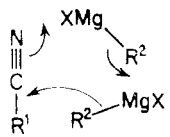
Reakcje ze związkami Grignarda

Związki magnezoorganiczne przyłączają się do nitryli tworząc kompleksy, które można przekształcić w ketoiminy, aminy pierwszorzędowe lub ketony:



(12.1)

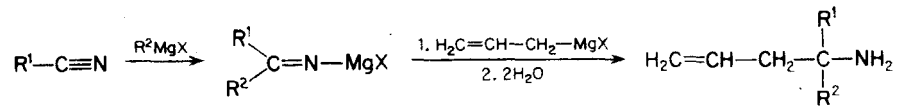
Przypuszcza się, że addycja związku magnezoorganicznego do potrójnego wiązania węgiel–azot przebiega jako proces jednoczesny z utworzeniem w stanie przejściowym cyklicznego adduktu sześcioczłonowego, w skład którego wchodzą dwie cząsteczki odczynnika Grignarda.



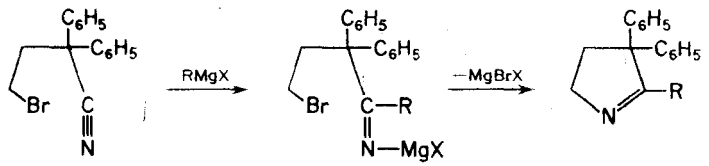
Hipotezę tę zdaje się potwierdzać fakt, iż zastosowanie nadmiaru związku Grignarda w reakcji niejednokrotnie sprzyja uzyskiwaniu lepszej wydajności. Należy zwrócić uwagę,

że w wyniku addycji, przedstawionej równaniem 12.1, identyczny produkt powstaje wtedy, gdy podstawnik R^1 występuje w nitrylu a R^2 w związku Grignarda, jak i odwrotnie. W praktyce często tylko jedna z możliwości daje dobry rezultat. Wybór substratów zależy od łatwości ich otrzymania, a także od przewidywanych możliwości występowania reakcji wtórnych, obniżających wydajność oczekiwanego produktu.

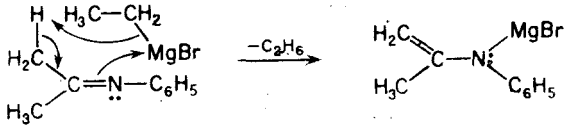
Pośrednio tworząca się magnezoorganiczna pochodna iminy może reagować z nadmiarem związku Grignarda, co oznacza, że głównemu produktowi mogą towarzyszyć ubocznie aminy lub alkohole. Szczególnie łatwo uczestniczy w takiej reakcji podstawnik allilowy. Końcowym produktem przemiany jest związek z grupą aminową związaną z trzeciorzędowym atomem węgla. Reakcją można pokierować w taki sposób, że wszystkie podstawniki w produkcie będą różne [1]:



Korzystna z punktu widzenia syntezy jest możliwość wtórnych reakcji magnezoorganicznych pochodnych iminy z ugrupowaniami znajdującymi się w innym miejscu tej samej cząsteczki, co prowadzi do cyklizacji z utworzeniem różnorodnych związków heterocyklicznych [2], np.:

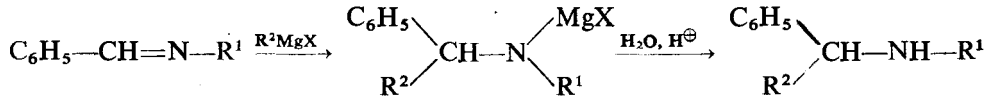


Składnik nukleofilowy związku Grignarda może oddziaływać z zaktywowanymi obecnością spolaryzowanego wiązania węgiel–azot atomami wodoru przy atomie węgla w pozycji α. Prowadzi to do reakcji podstawienia, albo do utworzenia karboanionów i rozkładu związku magnezoorganicznego. Na przykład ketoimina, pochodna acetonu, rozkłada bromek etylomagnezowy, sama zaś ulega przemianie w tautomeryczną, w porównaniu z substratem, pochodną enaminową [3]:



Dlatego bardziej jednoznacznie przebiegają reakcje ze związkami posiadającymi podstawniki aromatyczne przy atomie węgla wiązania wielokrotnego, ogólnie — nie zawierającymi aktywnych atomów wodoru w wyżej wymienionym sensie.

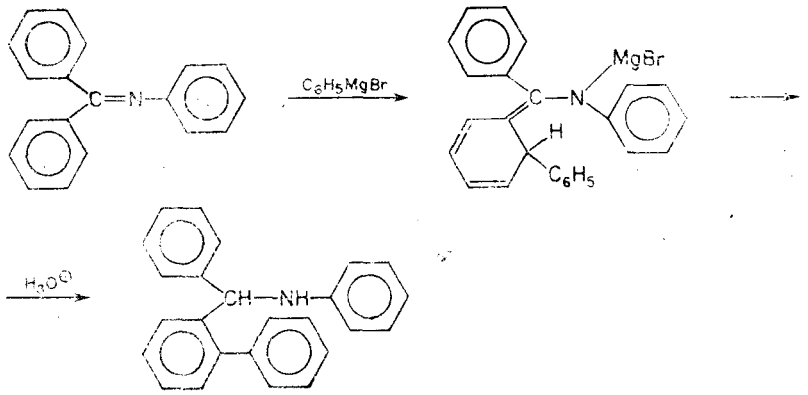
Aldiminy typu $C_6H_5—CH=N—R$, pochodne aldehydu benzoesowego, reagują w zwykły sposób. Produktami hydrolizy pośredniego kompleksu są aminy drugorzędowe:



(12.2)

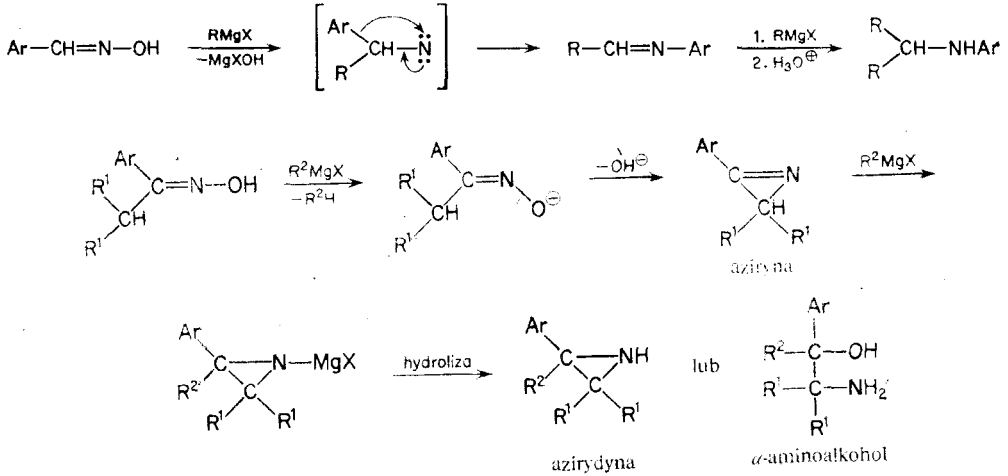
Reakcje przebiegają z wydajnością rzędu 60–90% **12.2.5**, jeśli zastosuje się dwukrotny molowo nadmiar związku Grignarda w stosunku do aldiminy.

Względy steryczne odgrywające większą rolę w układach z wiązaniem C=N utrudniają niekiedy typową addycję związku Grignarda i prowadzą do produktów przyłączenia w pozycji 1,4 [4]:



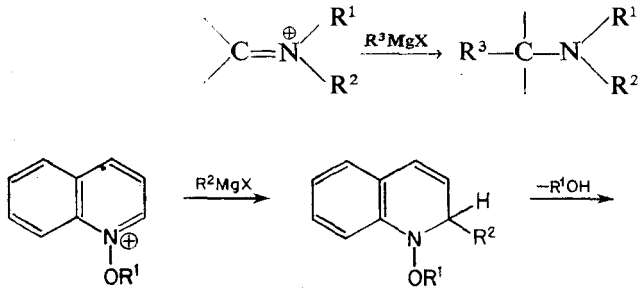
Stwierdzono, że różnice w zachowaniu się aldimin i ketoimin podczas addycji zanikają wobec pochodnych litoorganicznych; przyłączenie następuje w pozycji 1,2 [5].

Inaczej zachowują się oksymy. Obecność aktywnego atomu wodoru w grupie hydroksylowej wymaga stosowania nadmiaru odczynnika Grignarda, a obecność silnie elektroujemnego atomu tlenu sprzyja utworzeniu pośredniego nitrenu, który może ulegać wewnątrzcząsteczkowemu przegrupowaniu. Przedstawione poniżej schematy ukazują odmienny przebieg reakcji oksymów z odczynnikami Grignarda [6, 7]:

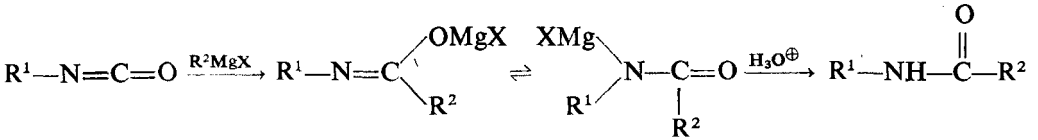


Należy dodać, że omówione w rozdz. 8 (patrz **8.2.8**) C-alkilowanie azotowych związków heterocyklicznych pochodnymi metaloorganicznymi można również traktować jako reakcje addycji do wiązania C=N, mimo że układ ten stanowi nierozerwalną część układu aromatycznego. Zarówno sole imoniowe jak i niektóre aromatyczne sole amoniowe reagują

analogicznie ze związkami Grignarda, tworząc C-alkilowane pochodne amin trzeciorzędowych. Podane poniżej schematy ilustrują to podobieństwo:



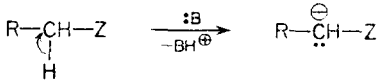
Addycja związków Grignarda do izocyjanianów prowadzi do utworzenia produktów pośrednich, które po hydrolizie dają N-podstawione amidy [8]:



Reakcja przebiega łatwo i z dobrymi wydajnościami z magnezoorganicznymi pochodnymi halogenków alkilowych i arylowych. Izotiocyjaniany tworzą w tej reakcji odpowiednie N-podstawione tioamidy [9].

Addycja związków posiadających aktywne ugrupowanie metylenowe

Reakcja addycji związków z aktywnym ugrupowaniem metylenowym zwykle wymaga stosowania substancji zasadowych (:B), zwiększających aktywność atomów wodoru. Krańcowym efektem aktywacji jest wytworzenie karboanionu:

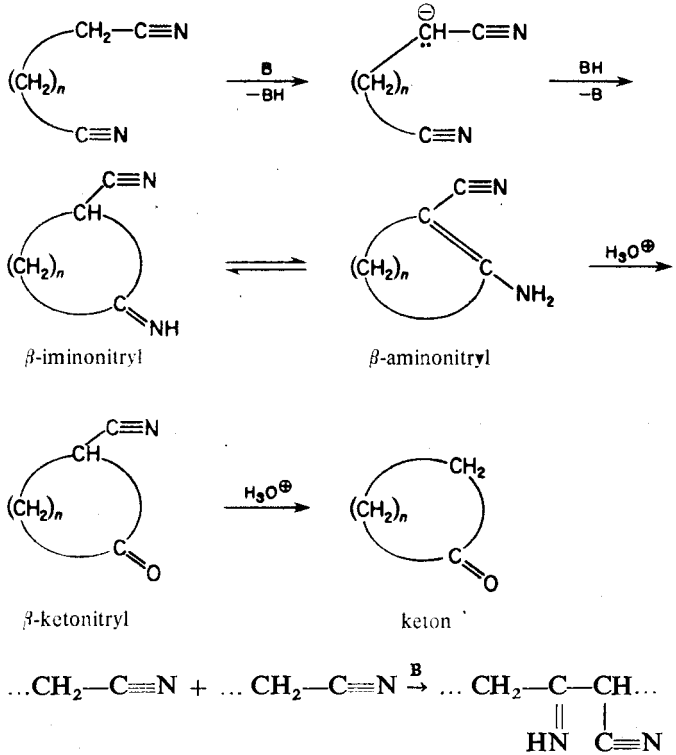


Podstawnik Z musi posiadać właściwości elektronoakceptorowe (NO_2, COOR, CN itp.). Zasadowość czynnika B zależy od rodzaju podstawnika Z (a więc stopnia zaktywowania atomu wodoru) oraz od zastosowanego rozpuszczalnika.

W reakcji addycji alifatycznych związków nitrowych do benzylidenoaniliny zazwyczaj wymagana jest obecność katalitycznych ilości dietyloaminy. Nitrometan ulega addycji również bez udziału katalizatora **12.2.6.**

Przedstawiona **12.2.7** reakcja cyklizacji dinitryli (*reakcja Thorpego–Zieglera*) stanowi metodę syntezy układów pierścieniowych. Reakcja polega na wytworzeniu karboanionu przy jednym z atomów węgla w położeniu α w stosunku do grupy C≡N i wewnątrzcząsteczkowej addycji karboanionu do atomu węgla drugiej grupy nitrylowej. Pierwotny, dający się wyodrębnić produkt cyklizacji — β-aminonitryl — służy przeważnie do syntezy β-ketonitrylu lub ketonu. Keton powstaje w wyniku hydrolizy grupy nitrylowej do grupy karboksylowej i dekarboksylacji utworzonego β-ketokwasu (podrozdz. 12.3 — reakcje hy-

drolizy cyjanków). O ile reakcja Thorpego–Zieglera przypomina kondensację Dieckmanna z udziałem diestrów, o tyle konkurencyjna reakcja międzycząsteczkowa (reakcja Thorpego) jest podobna pod względem mechanizmu do kondensacji aldolowej.



$$\ldots CH_2{-}C{\equiv}N + \ldots CH_2{-}C{\equiv}N \xrightarrow{B} \ldots CH_2{-}\underset{\underset{HN}{\|}}{C}{-}\underset{\underset{C{\equiv}N}{|}}{CH}\ldots$$

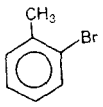
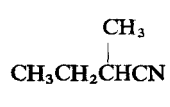
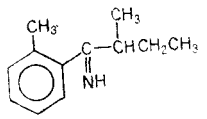
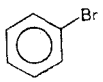
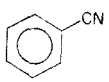
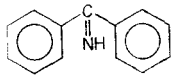
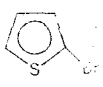
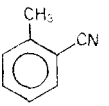
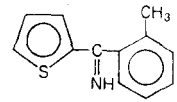
W celu ograniczenia niepożądanej polimeryzacji, w reakcji Thorpego–Zieglera celowe jest stosowanie specjalnej procedury, polegającej na cyklizacji w warunkach dużego rozcieńczenia substratu. Jako czynniki wytwarzające karboaniony stosuje się bardzo silne zasady, np. podstawione amidki sodu lub litu, alkoholany sodu lub potasu, wodorek sodowy.

12.2.1. Otrzymywanie ketoimin [10]

Do roztworu związku Grignarda, przygotowanego z 0,50 mola cząsteczek odpowiedniego bromku i 0,51 mola atomów wiórków magnezowych w 300 cm^3 absolutnego eteru (patrz **8.4.1** — otrzymywanie związków Grignarda), wkrapla się w temperaturze pokojowej, mieszając, 0,45 mola cząsteczek nitrylu. Następnie całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 8–12 h. Po oziębieniu do temperatury pokojowej utworzony kompleks rozkłada się, podczas intensywnego mieszania, wkraplając w ciągu 20–40 min 3 mole cząsteczek bezwodnego metanolu (równ. 12.1a). Po zakończeniu egzotermicznej reakcji wytrąca się zawiesina białego osadu bromku metoksymagnezowego, który odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem do (suchej!) kolby ssawkowej. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalniki, w aparaturze zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Pozostałość destyluje

Tabela 12.1

Przykłady wykorzystania reakcji nitryli ze związkami Grignarda do otrzymywania ketoimin

Substraty		Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]	t. t. chlorowodorku [°C]
$(CH_3)_2CHBr$	$CH_3(CH_2)_2CN$	$(CH_3)_2CH-C(=NH)-(CH_2)_2CH_3$	58/120	38	—
1	*2*	*3*			
			83/5,3	86	143–144
4	*5*	*6*			
			127/4,7	82	139
7	*8*	*9*			
			163/5,3	61	205
10	*11*	*12*			

się pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskane produkty (tab. 12.1) są niezbyt trwałe (niektóre ulegają rozkładowi pod wpływem wilgoci) i należy je raczej przechowywać w postaci chlorowodorków, nasycając suchym chlorowodorem roztwór ketoiminy w bezwodnym eterze.

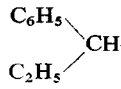
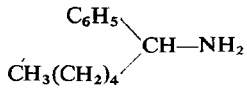
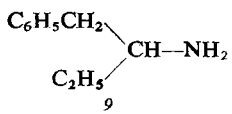
12.2.2. Otrzymywanie amin pierwszorzędowych w wyniku redukcji kompleksu nitrylu ze związkiem Grignarda [11]

Optymalne stosunki molowe reagentów w tej reakcji wynoszą odpowiednio — związek Grignarda : nitryl : glinowodorek litowy = 1,2 : 1 :1,2 (wydajność amin jest wysoka wtedy, gdy reakcja otrzymywania odpowiednich ketonów (równ. 12.1c) jest również wysoko wydajna).

Do przygotowanego roztworu bromku fenylomagnezowego, uzyskanego z 0,30 mola cząsteczek bromobenzenu i 0,30 mola atomów wiórków magnezowych w 300 cm^3 absolutnego eteru (patrz **8.4.1**), wkrapla się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 min, mieszając, 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego nitrylu. Następnie całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 2 h. Po oziębieniu roztworu do temperatury pokojowej dodaje się niewielkimi porcjami zawiesinę 0,30 mola cząsteczek glinowodorku litowego w 100 cm^3 suchego tetrahydrofuranu (równ. 12.1b). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 18 h, a następnie, po oziębieniu kolby w wodzie z lodem, rozkłada się sole magnezowe przez bardzo powolne wkraplanie kolejno: 12 cm^3 wody, 9 cm^3 20%-owego roztworu

Tabela 12.2

Przykłady wykorzystania reakcji redukcji kompleksów nitryli i związków Grignarda do otrzymywania amin pierwszorzędowych

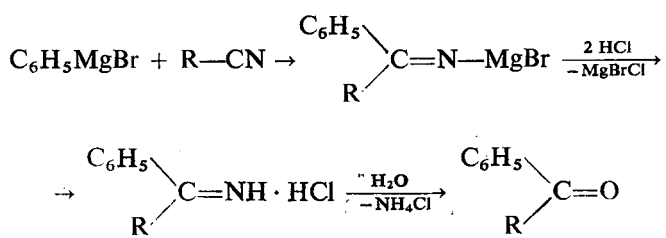
Substraty		Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
C_2H_5CN	C_6H_5Br		78–80/9	80
1	*2*	*3*		
$CH_3(CH_2)_4CN$	C_6H_5Br		82–83/1,2	54
4	*5*	*6*		
C_2H_5CN	$C_6H_5CH_2Cl$†		106/1,2	71
1 *7*	*8*	*9*		

† Chlorek benzylomagnezowy przygotowuje się z 0,3 mola cząsteczek chlorku benzylu i 0,8 mola atomów wiórków magnezowych w 300 cm^3 absolutnego eteru. Przyczynę stosowania takich stosunków molowych reagentów oraz sposób przygotowania podano w 8.4.1.

wodorotlenku sodowego i około 40 cm^3 wody. Końcową porcję wody wkrapla się w takiej ilości, aby wytwarzający się osad soli glinowych i litowych przybrał zgranulowaną postać, odpowiednią do sączenia. Po odsączeniu i przemyciu osadu niewielką ilością eteru, przesącz suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym przez 1 h, sączy i oddestylowuje eter i tetrahydrofuran. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 12.2).

Produkty o wyższym stopniu czystości, z mniejszymi wydajnościami niż podano w tab. 12.2, uzyskuje się wytrząsając w rozdzielaczu eterowy roztwór produktu z 200 cm^3 rozcieńczonego kwasu solnego. Po odrzuceniu warstwy eterowej kwaśny roztwór zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 75 cm^3, alkalizuje 50%-owym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje eterem. Połączone ekstrakty eterowe suszy się i destyluje.

12.2.3. Otrzymywanie fenyloalkiloketonów [12]



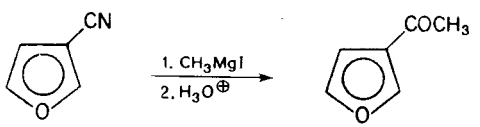
Do przygotowanego roztworu bromku fenylomagnezowego, wytworzonego z 1 mola cząsteczek bromobenzenu i 1 mola atomów wiórków magnezowych w 350 cm^3 absolutnego eteru (patrz **8.4.1**), w temperaturze pokojowej wkrapla się w ciągu 15 min, mieszając, roztwór 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego cyjanku alkilu w 100 cm^3 eteru†. Po wkropleniu całość miesza się przez 1 h i pozostawia na 12 h††. Następnie zawartość kolby wylewa się ostrożnie do mieszaniny 500 g pokruszonego lodu i 300 cm^3 stężonego kwasu solnego. Po stopieniu lodu oddziela się w rozdzielaczu warstwę wodną, zawierającą chlorowodorek ketoiminy, który poddaje się hydrolizie do ketonu, w trakcie jednogodzinnego ogrzewania warstwy wodnej w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu produkt reakcji ekstrahuje się czterokrotnie eterem, porcjami po 200 cm^3. Połączone ekstrakty suszy się bezwodnym chlorkiem wapniowym, sączy, oddestylowuje eter, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 12.3).

Tabela 12.3

Przykłady otrzymywania fenyloalkiloketonów z nitryli i związków Grignarda

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
CH_3CN *1*	$C_6H_5CCH_3$ (O) *2*	202–205	70
C_2H_5CN *3*	$C_6H_5CC_2H_5$ (O) *4*	115–120/28	91
$CH_3(CH_2)_3CN$ *5*	$C_6H_5C(CH_2)_3CH_3$ (O) *6*	135–140/33	79

12.2.4. Otrzymywanie 3-acetylofuranu [14]



Do roztworu 0,24 mola cząsteczek jodku metylomagnezowego (patrz **8.4.1**), mieszając, wkrapla się w ciągu 15 min roztwór 18,6 g (0,2 mola) 3-cyjanofuranu w 250 cm^3 absolutnego eteru. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 1 h, a następnie rozcieńcza bezwodnym benzenem (500 cm^3) i oddestylowuje się eter (aparatura zabezpieczona przed

† Stwierdzono, że zadowalające wyniki często można osiągnąć łącząc reagenty w odwrotnej kolejności, tzn. wkraplając pochodną magnezoorganiczną do roztworu cyjanku [13].

†† Jeżeli zastosuje się benzen, można zmniejszyć ilość związku Grignarda i skrócić czas reakcji (por. **12.2.4**).

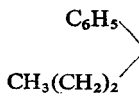
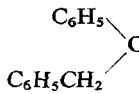
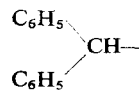
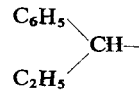
dostępem wilgoci). Roztwór benzenowy ogrzewa się ponownie w temperaturze wrzenia w ciągu 1 h, chłodzi w wodzie z lodem i rozkłada w trakcie mieszania, wkraplając ostrożnie rozcieńczony (1 :1) kwas solny (200 cm^3) a następnie wodę (300 cm^3). Warstwę benzenową oddziela się i przemywa kolejno: wodą, wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą. Po oddestylowaniu benzenu pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. 3-Acetylofuran o t. wrz. 78°C/16 hPa (t.t. 54°C) otrzymuje się z wydajnością 75%† (14,7 g).

12.2.5. Otrzymywanie amin drugorzędowych w reakcji aldimin ze związkami Grignarda [16]

Roztwór 0,5 mola cząsteczek aldiminy w absolutnym eterze wkrapla się w ciągu 1,5–2 h do wytworzonego uprzednio 1 mola cząsteczek związku Grignarda (patrz **8.4.1**). Po wkropleniu całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez kilka godzin i pozostawia w tem-

Tabela 12.4

Przykłady wykorzystania reakcji aldimin ze związkami Grignarda do otrzymywania amin drugorzędowych

Substraty (X = chlorowiec)		Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. chlorowodorku† [°C]
$C_6H_5CH{=}NCH_3$ *1*	$CH_3(CH_2)_2X$ *2*	 *3*	100–102/20	150 (rozkład)
$C_6H_5CH{=}NC_2H_5$ *4*	$C_6H_5CH_2X$ *5*	 *6*	106–108/12	170 (rozkład)
$C_6H_5CH{=}N(CH_2)_2CH_3$ *7*	C_6H_5X *8*	 *9*	108–109/20	233–234 (rozkład)
$C_6H_5CH{=}NCH_2C_6H_5$ *10*	C_2H_5X *11*	 *12*	153–154/8	172–173

† Chlorowodorki otrzymuje się przez nasycanie suchym chlorowodorem roztworu ketoiminy w bezwodnym eterze i krystalizację z mieszaniny etanol–eter.

† Szczególnie wyraźny wzrost wydajności ketonów obserwuje się w przypadkach, gdy zmodyfikowaną procedurę zastosuje się w reakcjach, w których substratem jest acetonitryl, czyli do otrzymywania metyloketonów [15].

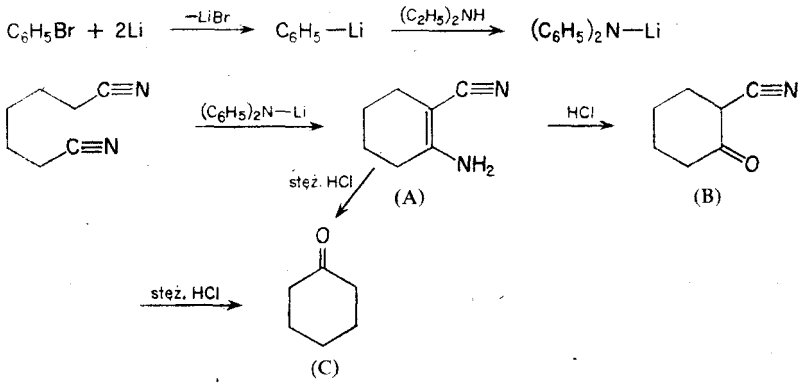
peraturze pokojowej na 12 h. Utworzony kompleks rozkłada się podobnie jak w **12.2.4**† (równ. 12.2). Następnie oddziela się warstwę wodną i ekstrahuje eterem (200 cm^3). Warstwa eterowa zawiera substancje obojętne. Warstwę wodną silnie alkalizuje się dodając ostrożnie, niewielkimi porcjami, stały wodorotlenek sodowy. Produkt ekstrahuje się trzykrotnie eterem (po 150 cm^3). Połączone ekstrakty suszy się stałym wodorotlenkiem potasowym, sączy, oddestylowuje eter, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 12.4).

12.2.6. Otrzymywanie 1-fenylo-1-fenyloamino-2-nitroetanu [17]

$$C_6H_5{-}CH{=}N{-}C_6H_5 + CH_3{-}NO_2 \rightarrow C_6H_5{-}\underset{\displaystyle CH_2{-}NO_2}{\underset{|}{CH}}{-}NH{-}C_6H_5$$

W kolbie okrągłodennej rozpuszcza się 100 g (0,55 mola) benzylidenoaniliny w 100 g (1,64 mola) nitrometanu i 50 cm^3 absolutnego etanolu. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 h (aparatura zabezpieczona przed dostępem wilgoci). Następnie alkohol i nadmiar nitrometanu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w możliwie niskiej temperaturze (najlepiej w pokojowej), a żółty osad krystalizuje się z 95%-owego alkoholu. Produkt po kilkakrotnym przemyciu małymi porcjami alkoholu suszy się na powietrzu. 1-Fenylo-1-fenyloamino-2-nitroetan o t.t. 85–87°C otrzymuje się z wydajnością 79% (106 g). Rekrystalizacja z etanolu daje czysty produkt o t.t. 86–86,5°C.

12.2.7. Kondensacja Thorpego–Zieglera heptanodinitrylu [18]



A. *Otrzymywanie 1-amino-2-cyjanocykloheksenu.* Przygotowuje się roztwór 0,40 mola cząsteczek fenylolitu w absolutnym eterze (patrz **8.2.3**). Po ochłodzeniu do temperatury

† Niekiedy trudniej rozpuszczalne w wodzie chlorowodorki amin w tym momencie wytrącają się. Można je oddzielić przez odsączenie.

pokojowej, mieszając, wkrapla się w ciągu 5 min 0,40 mola cząsteczek (osuszonej wodorkiem wapniowym i przedestylowanej) dietyloaminy. Następnie do wrzącego roztworu amidku wkrapla się w ciągu 2 h roztwór 0,37 mola cząsteczek przedestylowanego heptanodinitrylu w 40 cm^3 absolutnego eteru. Po wkropleniu całość ogrzewa się we wrzeniu dodatkowo 4 h i pozostawia na 12 h. Mieszaninę poreakcyjną oziębioną w wodzie z lodem rozkłada się, intensywnie mieszając, przez bardzo powolne wkraplanie wody. Dodatkowo miesza się jeszcze 2 h i oddziela warstwę eterową, którą suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika stałą pozostałość poddaje się krystalizacji z metanolu. 1-Amino-2-cyjanocykloheksen w postaci żółtych kryształów otrzymuje się z wydajnością 92% (39,5 g); t.t. 93–94°C. Charakterystyczne maksima w podczerwieni: 3484, 3390, 1645 cm^{-1} (N—H); 2188 cm^{-1} (C≡N) i 1616 cm^{-1} (C=C).

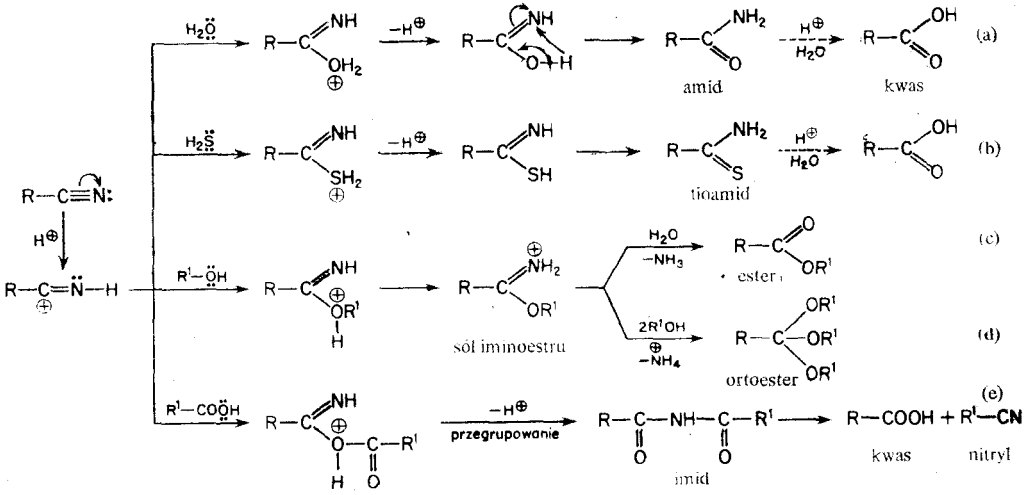
B. *Otrzymywanie 2-cyjanocykloheksanonu.* 1-Amino-2-cyjanocykloheksen rozpuszcza się w równomolowej objętości roztworu kwasu solnego o stężeniu 2 mol/dm^3 i wytrząsa przez 30 s. Utworzoną zawiesinę oleju odstawia się na 5 min, a następnie ekstrahuje eterem. Połączone ekstrakty przemywa się dwukrotnie wodą, nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2-cyjanocykloheksanon (t. wrz. 128–133°C/10 hPa) z wydajnością 60%. Charakterystyczne maksima w widmie w podczerwieni: 2257 cm^{-1} (C≡N) i 1739 cm^{-1} (C=0).

C. *Otrzymywanie cykloheksanonu.* 1-Amino-2-cyjanocykloheksen (A) rozpuszcza się w nadmiarze stężonego kwasu solnego w temperaturze pokojowej. Po kilku minutach z roztworu wytrąca się bezbarwny osad, który rozpuszcza się przez dodanie niezbędnej ilości wody. Roztwór ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 2–15 min (zależnie od skali eksperymentu), a po oziębieniu ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Połączone ekstrakty przemywa się kolejno: wodą, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i ponownie wodą. Warstwę eterową suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy, oddestylowuje rozpuszczalnik a następnie produkt. Temperatura wrzenia cykloheksanonu 155–156°C; charakterystyczne maksimum w widmie w podczerwieni — 1713 cm^{-1} (C=O). Temperatura topnienia 2,4-dinitrofenylohydrazonu 161–162°C.

12.3. REAKCJE NUKLEOFILOWE PRZEBIEGAJĄCE WOBEC KATALIZATORÓW KWASOWYCH

Solwoliza nitryli

Solwolityczne reakcje nitryli są szeroko stosowane do otrzymywania kwasów karboksylowych i ich pochodnych. Łatwość z jaką te reakcje zachodzą stymulowała rozwój wielu syntetycznych metod otrzymywania nitryli. Podatność atomu węgla w grupie nitrylowej na atak czynników nukleofilowych wzrasta po wprowadzeniu do środowiska reakcji substancji o charakterze kwasowym. Mechanizmy i produkty reakcji nitryli z wodą, siarkowodorem, alkoholem i kwasem organicznym wobec katalizatora w postaci kwasu protonowego przedstawiono równaniem 12.3:



(12.3)

Mechanizmy solwolizy nitryli wykazują analogię do rozpatrywanych w rozdz. 9 reakcji estrów i amidów. Podobnie, szybkość solwolizy nitryli zależy od rzędowości podstawnika przy grupie nitrylowej. Szybkość solwolizy zależy także od nukleofilowości atakującego reagenta oraz od stopnia zhomogenizowania mieszaniny reakcyjnej.

Hydroliza nitryli — otrzymywanie amidów i kwasów karboksylowych

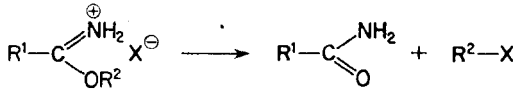
Podczas hydrolizy nitryli w stadium pośrednim tworzy się amid (równ. 12.3a). W celu zwiększenia wydajności i selektywności procesu otrzymywania amidu dobiera się takie warunki reakcji, ażeby szybkość hydrolizy amidu była znacznie mniejsza od szybkości hydrolizy wyjściowego nitrylu **12.3.1.** Odmienne warunki reakcji stosuje się, gdy zamierzonym produktem reakcji jest kwas karboksylowy **12.3.2.** W reakcjach hydrolizy zatrzymywanych na etapie amidu korzystne jest stosowanie kwasu polifosforowego **12.3.3.** Podany w **12.3.3** sposób postępowania ma zastosowanie do otrzymywania amidów trudno rozpuszczalnych w wodzie. Amidy dobrze rozpuszczalne w wodzie syntetyzuje się analogicznie, zmieniając tylko sposób wyodrębniania produktu **12.3.4.** Inne przykłady hydrolizy nitryli przedstawione są w podrozdz. 12.4.

Alkoholiza nitryli — otrzymywanie estrów i ortoestrów

Pierwszo- i drugorzędowe alkohole w obecności kwasu protonowego tworzą z nitrylami sole iminoestrów (równ. 12.3 c, d), które można wyodrębnić, jeśli reakcję przeprowadza się w warunkach bezwodnych. W obecności wody sole iminoestrów hydrolizują do estrów, natomiast z nadmiarem alkoholu tworzą ortoestry. Bezpośrednia synteza estrów z nitryli **12.3.5** znajduje zastosowanie w różnego rodzaju przemianach związków wielofunkcyjnych (np. otrzymywanie hydroksyestrów z cyjanohydryn, estrów malonowych z kwasów α-cyjanokarboksylowych, aminoestrów z aminocyjanków itp.). Jako katalizatory stosuje

się chlorowcowodór, kwas siarkowy, kwas benzenosulfonowy i *p*-toluenosulfonowy; dwa ostatnie są szczególnie przydatne.

Dwuetapowa synteza ortoestrów (równ. 12.3d), znana jako *reakcja Pinnera*, jest jedną z metod otrzymywania związków o budowie $R^1—C(OR^2)_3$ **12.3.7.** Tworzącą się pośrednio sól iminoestru można wyodrębnić wg **12.3.6.** Powstawaniu soli mogą towarzyszyć reakcje uboczne, polegające między innymi na rozkładzie soli z utworzeniem amidu i halogenku alkilowego:



Aby temu zapobiec, utrzymuje się możliwie niską temperaturę reakcji. Sole iminoestrów z podstawnikami R=CN lub $C_6H_5CH_2$ ulegają szybkiej przemianie do ortoestrów, już w temperaturze pokojowej [19]. Wystarczające jest więc rozpuszczenie soli w nadmiarze absolutnego etanolu i pozostawienie roztworu do całkowitego wytrącenia chlorku amonowego.

Reakcje nitryli z kwasami organicznymi

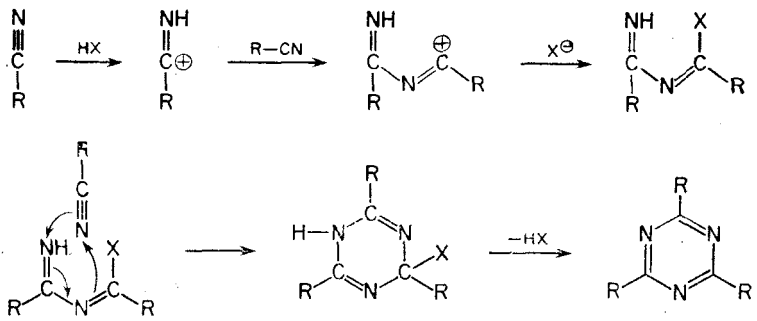
Reakcja wymiany (równ. 12.3e) w praktyce wykorzystywana jest do otrzymywania nitrylu z innego nitrylu według schematu:

wysokowrzący nitryl + niskowrzący kwas ⇌ niskowrzący nitryl + + wysokowrzący kwas

Ustalającą się równowagę można przesunąć na korzyść niskowrzącego nitrylu, jeśli będzie się go usuwać z mieszaniny reakcyjnej przez oddestylowanie. Niskowrzące nitryle alifatyczne otrzymuje się stosując jako katalizator kwas *p*-toluenosulfonowy lub siarkowy [20]. Reakcje między kwasami aromatycznymi i aromatycznymi nitrylami przebiegają z dużą wydajnością bez dodatku katalizatora **12.3.8.**

Polimeryzacja nitryli

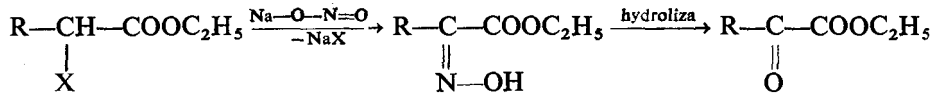
W obecności spolaryzowanego katalizatorem kwasowym wiązania C≡N może nastąpić przyłączenie drugiej cząsteczki nitrylu, w wyniku nukleofiłowego ataku poprzez atom węgla. Jednym z przykładów polimeryzacji nitryli jest trimeryzacja do pochodnych 1,3,5-triazyny:



Trimeryzację katalizują również kwasy aprotonowe, a także niektóre zasady. Reakcja ogranicza się do cyjanków nie zawierających atomu wodoru przy atomie węgla α w stosunku do grupy cyjanowej **12.3.9.**

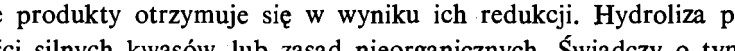
Hydroliza pochodnych związków karbonylowych, izocyjanianów i izocyjanków

Reakcje uwalniania aldehydów lub ketonów z ich pochodnych, takich jak oksymy, hydrazony, semikarbazony itp., znajdują ograniczone zastosowanie w syntezie organicznej. Problem ten może pojawić się w niektórych reakcjach otrzymywania związków karbonylowych, w których pośrednio tworzą się oksymy, z substratów nie zawierających ugrupowania karbonylowego bezpośrednio uczestniczącego w przemianie, np.:



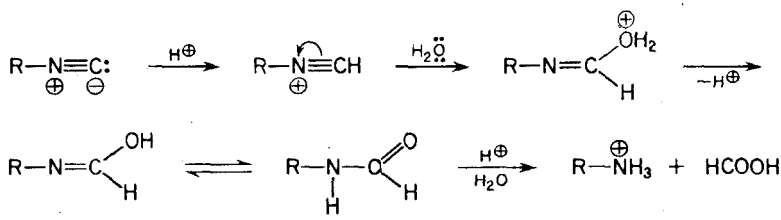
Jeśli oksym nie zawiera ugrupowań wrażliwych na obecność kwasu, można go łatwo zhydrolizować przez działanie stężonego kwasu solnego w temperaturze pokojowej. Wyczerpujący przegląd metod selektywnej hydrolizy różnych pochodnych związków karbonylowych przedstawili Buechler i Pearson w swojej monografii [21].

Izocyjaniany i izotiocyjaniany w wyniku hydrolizy przekształcają się w taki sam produkt — aminę pierwszorzędową:



Identyczne produkty otrzymuje się w wyniku ich redukcji. Hydroliza przebiega łatwo w obecności silnych kwasów lub zasad nieorganicznych. Świadczy o tym fakt, że izocyjaniany, będące produktami pośrednimi reakcji Hofmanna czy Curtiusa (patrz podrozdz. 11.7), przechodzą w aminy w trakcie jednej operacji.

Przyłączanie wody w środowisku kwasowym do izocyjanków powoduje utworzenie podstawionych pochodnych formamidu, które z kolei mogą hydrolizować do pierwszorzędowych amin:

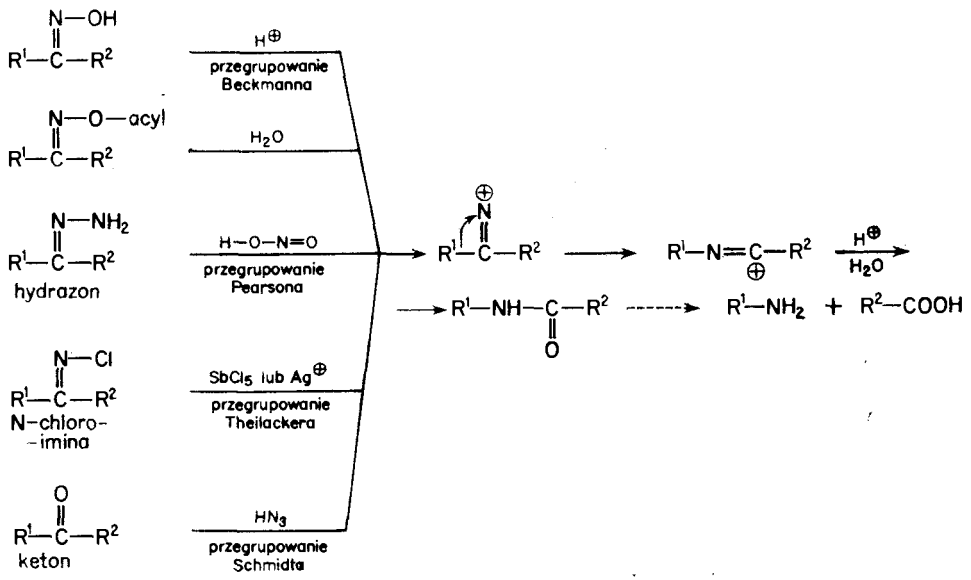


W środowisku zasadowym, z przyczyn podanych w części ogólnej tego rozdziału, izocyjanki nie ulegają hydrolizie.

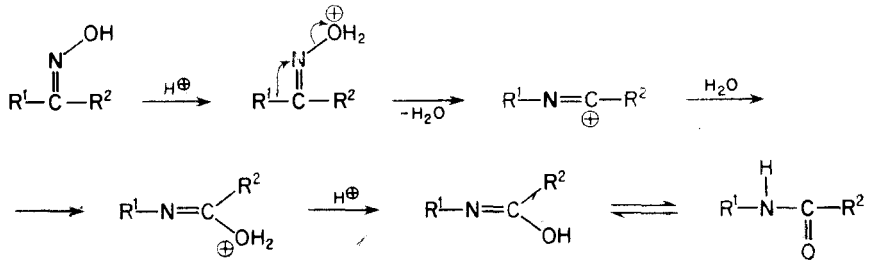
Przegrupowanie Beckmanna

Przegrupowanie Beckmanna jest przykładem szeregu reakcji azometinowych pochodnych ketonów, przebiegających poprzez stadium kationu o budowie $R^1—\overset{\overset{\|}{N^{\oplus}}}{C}—R^2$ i prowadzących

do otrzymywania podstawionych amidów (a po hydrolizie do amin i kwasów karboksylowych). Na wstępie katalizator kwasowy oddziałuje z heteroatomem związanym z atomem azotu układu C=N:

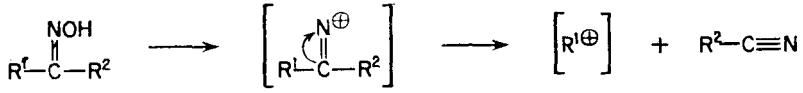


Wydaje się, że mechanizm przegrupowania Beckmanna polega na synchronicznym przeniesieniu podstawnika R^1 znajdującego się w konfiguracji *E* (*trans*) wraz z parą elektronową wiązania R^1—C do atomu azotu i przebiega następująco:

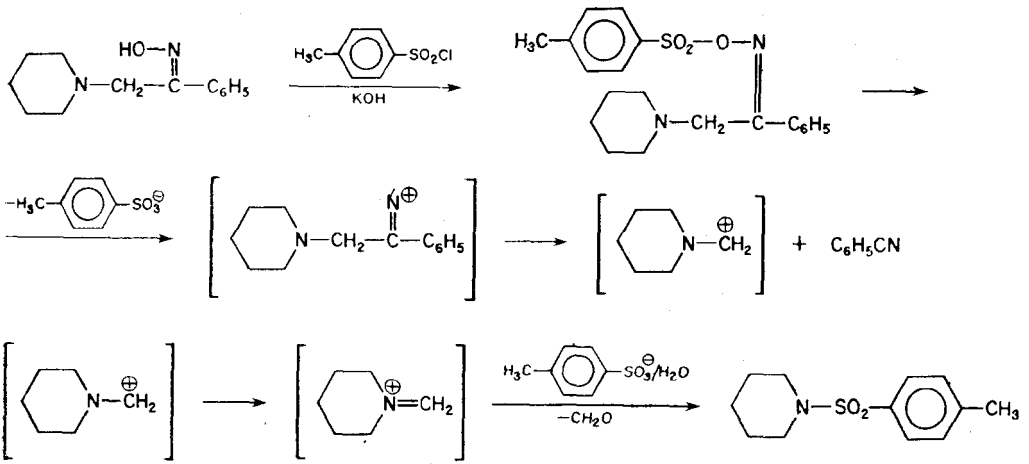


Reakcje z niesymetrycznymi ($R^1 \neq R^2$) izomerami oksymów *Z* i *E* (oddzielnie dla każdego) prowadzą do dwóch różnych amidów R^1—NH—CO—R^2 i R^2—NH—CO—R^1, jeśli w danych warunkach nie następuje równowaga obu form. W przeciwnym przypadku wzajemny stosunek ilości tworzących się amidów będzie zależny od względnej trwałości izomerów. W krańcowym przypadku izomeryzacja nietrwałej formy oksymu spowoduje powstanie amidu o budowie niezgodnej z przewidywaną na podstawie przedstawionego mechanizmu. Dlatego fakt izomeryzacji oraz powstawanie jednej (trwałej) formy oksymu już w trakcie otrzymywania pochodnej ketonu sprzyja tworzeniu w przewadze (lub wyłącznie) jednego produktu przegrupowania. Najczęściej używanymi odczynnikami indukującymi przegrupowanie Beckmanna są: stężony kwas siarkowy, pięciochlorek fosforu **12.3.10**, kwas polifosforowy **12.3.11**, chlorowodór w układzie kwas octowy–bezwodnik octowy, chlorowodorek pirydyny.

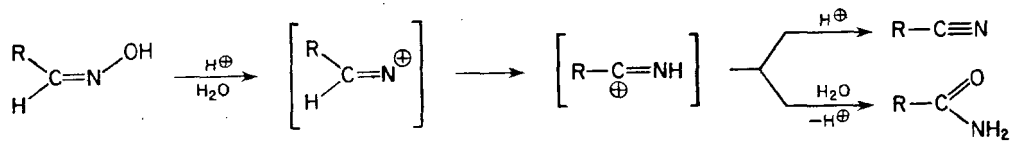
Niektóre ketoksymy pod wpływem m.in. chlorków kwasów arylosulfonowych ulegają przegrupowaniu z utworzeniem nitryli. Przypadek taki występuje wtedy, gdy jeden z podstawników (np. R^1) może przekształcić się we względnie trwały karbokation. Jest to tzw. *przegrupowanie Beckmanna „drugiego rodzaju"*:



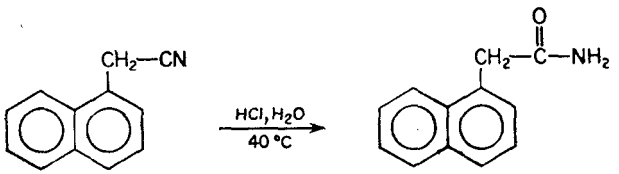
Tworzenie nitrylu przebiega z dobrą wydajnością, gdy podstawnik R^1 jest *tert*-butylem, acylem, aminometylenem itp., na przykład [22]:



W warunkach zazwyczaj obserwowanego przegrupowania Beckmanna również szereg aldoksymów ulega tej reakcji. Produktami są nitryle lub amidy:



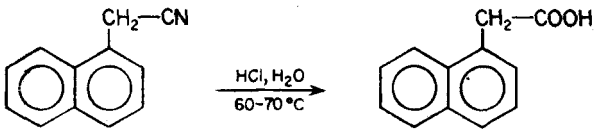
12.3.1. Otrzymywanie 1-naftyloacetamidu [23]



Mieszaninę 20 g (0,12 mola) 1-naftyloacetonitrylu i 100 cm^3 stężonego kwasu solnego (co odpowiada zawartości ok. 1,2 mola cząsteczek chlorowodoru) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temp. 40°C w ciągu 10 h. Wkrótce po osiągnięciu wymaganej temperatury

zaczynają wytrącać się bezbarwne kryształy produktu. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę rozcieńcza się 200 cm^3 wody i odsącza osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt suszy się na powietrzu. 1-Naftyloacetamid otrzymuje się z wydajnością 56% (12 g). Amid można przekrystalizować z benzenu lub 96%-owego etanolu otrzymując czysty związek o t.t. 175°C.

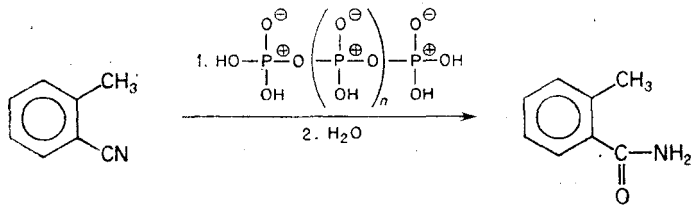
12.3.2. Otrzymywanie kwasu 1-naftylooctowego [23]



Takie same ilości substratów jak w **12.3.1** ogrzewa się w temp. 60–70°C w ciągu 5 h. Następnie po rozcieńczeniu wodą (50 cm^3) ogrzewa się całość w temperaturze wrzenia przez 10 h. Ochłodzony roztwór ekstrahuje się jednokrotnie 150 cm^3 eteru, odrzuca warstwę wodną, a warstwę organiczną ekstrahuje roztworem węglanu sodowego (uwaga! wydziela się dwutlenek węgla). Z kolei warstwę wodną zakwasza się i ekstrahuje kilkakrotnie niewielkimi porcjami benzenu. Dokładnie oddzielone ekstrakty benzenowe łączy się i zatęża do niewielkiej objętości. Z gorącego roztworu wytrąca się kwas przez dodanie ligroiny. Po zakończeniu krystalizacji odsącza się osad pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy na powietrzu. Kwas 1-naftylooctowy o t.t. 111–113°C otrzymuje się z wydajnością 63% (14 g).

12.3.3. Otrzymywanie amidów w wyniku hydrolizy nitryli kwasem polifosforowym [24]

Metoda A. Otrzymywanie *o*-toliloamidu.

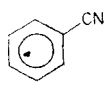
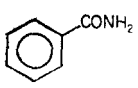
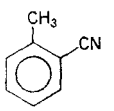
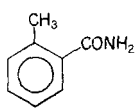
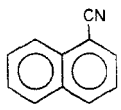
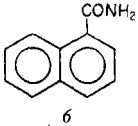
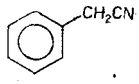
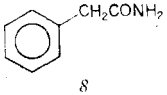
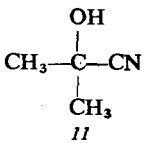
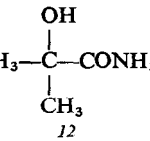
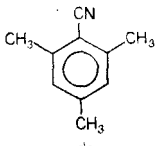
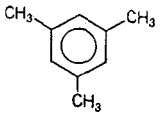


W kolbie trójszyjnej o poj. 250 cm^3, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i chłodnicę zwrotną, umieszcza się 5 g (0,043 mola) *o*-tolilonitrylu i 65 g kwasu polifosforowego. Całość ogrzewa się na łaźni olejowej, utrzymując temp. 115°C w ciągu 1,5 h. Utworzony bezbarwny roztwór rozcieńcza się wodą do objętości około 125 cm^3, co zapoczątkowuje proces wytrącania się amidu. Osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, odciska, a zawartość kolby ssawkowej przenosi do oddzielnego naczynia. Osad przemywa się kolejno: wodą, rozcieńczonym roztworem węglanu potasowego i ponownie wodą. Po wysuszeniu wilgotnego produktu na powietrzu otrzymuje się 4,8 g amidu. W wyniku zo-

nojętnienia ługu macierzystego stężonym roztworem wodorotlenku potasowego można bzyskać dodatkową ilość amidu. *o*-Toliloamid o t.t. 137–140°C otrzymuje się z wydajnością 95% (5,5 g). Krystalizacja z mieszaniny etanol–woda pozwala uzyskać czysty związek o t.t. 140°C (tab. 12.5).

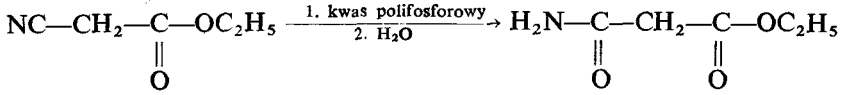
Tabela 12.5

Przykłady wykorzystania reakcji hydrolizy nitryli kwasem polifosforowym do otrzymywania amidów†

Substrat	Metoda	Warunki reakcji		Produkt		
		temperatura [°C]	czas [h]	wzór	t.t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	A	110	1	 *2*	125–126	96
 *3*	A	115	1,5	 *4*	137–140	95
 *5*	A	110	2	 *6*	198–200	95
 *7*	A	115	1	 *8*	155–157	96
$NCCH_2COOC_2H_5$ *9*	B	100	2	$NH_2COCH_2COOC_2H_5$ *10*	49,5–50	65
 *11*	B	25	18	 *12*	93–94	31
 *13*		120	2	substrat	—	—
		155	1	 *14*	—	—

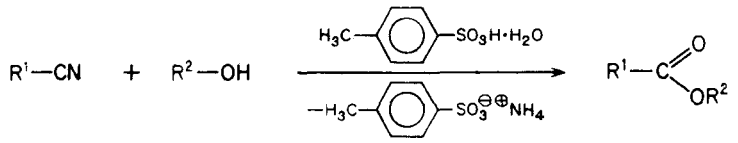
† Ostatni przykład wskazuje, że metoda hydrolizy nitryli kwasem polifosforowym ograniczona jest do substratów, w których otoczenie grupy nitrylowej nie jest sterycznie blokowane obecnością innych podstawników.

Metoda B. Otrzymywanie karbamoilooctanu etylu.



W kolbie (aparatura jak w metodzie A) umieszcza się 10 g (0,0885 mola) cyjanooctanu etylu i 80 g kwasu polifosforowego. W trakcie mieszania podgrzewa się zawartość kolby do temp. 100°C i utrzymuje się ją w ciągu 2 h. Następnie dodaje się 150 cm^3 wody i otrzymany roztwór ostrożnie neutralizuje się stężonym roztworem wodorotlenku potasowego. Całość umieszcza się w ekstraktorze, skąd wymywa się amid eterem w procesie ciągłej ekstrakcji, trwającej 48 h. Po oziębieniu roztwór eterowy ekstrahuje się trzykrotnie wodą, porcjami po 30 cm^3. Warstwy wodne łączy się i odparowuje do sucha. Karbamoilooctan etylu o t.t. 49,5–50°C otrzymuje się z wydajnością 65% (7.5 g) (tab. 12.5).

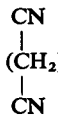
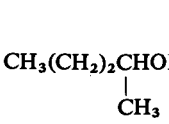
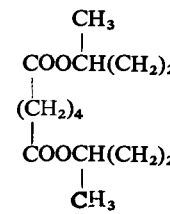
12.3.4. Otrzymywanie estrów w wyniku alkoholizy nitryli [25]



W kolbie dwuszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną, umieszcza się równomolowe ilości monohydratu kwasu *p*-toluenosulfonowego†, przedestylowanego uprzed-

Tabela 12.6

Przykłady wykorzystania reakcji alkoholizy nitryli do otrzymywania estrów

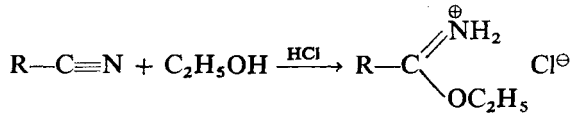
Substraty		Czas ogrzewania [h]	Produkt		
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
$C_6H_5CH_2CN$ *1*	C_2H_5OH *2*	2,5	$C_6H_5CH_2COOC_2H_5$ *3*	119–121/36	66
$C_6H_5CH_2CN$ *4*	$CH_3(CH_2)_5OH$ *5*	6	$C_6H_5CH_2COO(CH_2)_5CH_3$ *6*	174–183/36	70
C_2H_5CN *7*	$CH_3(CH_2)_3OH$ *8*	6	$C_2H_5COO(CH_2)_3CH_3$ *9*	124–126/530	49
 *10*	 *11*	6	 *12*	163–165/2,9	66

† Kwas zawiera wtedy niezbędną ilość wody potrzebnej do reakcji hydrolizy iminoestru.

nio odpowiedniego nitrylu i bezwodnego alkoholu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu kilku godzin. Gdy wytrącający się osad *p*-toluenosulfonianu amonowego utrudnia mieszanie, można dodać odpowiednią ilość obojętnego rozpuszczalnika, np. benzenu. Po zakończeniu ogrzewania do ciepłej mieszaniny dodaje się, mieszając, taką ilość wody, która jest niezbędna do rozpuszczenia wytrąconej soli. Całość przelewa się do rozdzielacza, usuwa warstwę wodną, a organiczną wytrząsa z 20%-owym roztworem węglanu sodowego a następnie z wodą. Warstwę organiczną suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje rozpuszczalnik (jeśli był stosowany podczas reakcji), a ester destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 12.6).

W celu oczyszczenia produktów wrzących w dość szerokim zakresie temperatur zaleca się wytrząsanie destylatu z 5%-owym roztworem węglanu sodowego, dokładne oddzielenie warstwy estrowej i rozpuszczenie jej w trzykrotnie większej objętości toluenu. Uzyskany roztwór poddaje się destylacji azeotropowej w celu usunięcia resztek wody. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem z użyciem deflegmatora.

12.3.5. Otrzymywanie chlorowodorków iminoestrów etylowych [26]



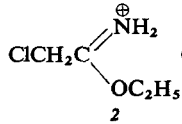
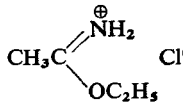
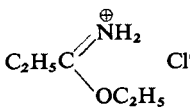
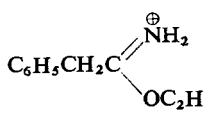
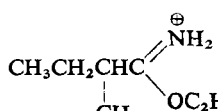
W kolbie dwuszyjnej o poj. 250 cm^3, zaopatrzonej w rurkę z bezwodnym chlorkiem wapniowym, umieszcza się 1 mol cząsteczek nitrylu, uprzednio przedestylowanego znad niewielkiej ilości pięciotlenku fosforu, oraz 1,1 mola cząsteczek absolutnego etanolu. Oziębiony w wodzie z lodem roztwór nasyca się suchym chlorowodorem, w ilości odpowiadającej 1,1 mola cząsteczek gazu. Szczelnie zamkniętą korkami szlifowymi kolbę umieszcza się w lodówce w temp. 0°C, na czas podany w tab. 12.7. Następnie dodaje się odpowiednią ilość absolutnego eteru† i po wymieszaniu oziębia do temp. -30°C, co powoduje wytrącanie krystalicznego chlorowodorku iminoestru. W przypadku mniej reaktywnych nitryli roztwór eterowy pozostawia się co najmniej na 12 h w temp. 0°C, a dopiero potem oziębia. Osad odsącza się możliwie szybko pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa niewielką ilością absolutnego eteru i umieszcza w eksykatorze próżniowym nad granulowanym wodorotlenkiem potasowym na 24 h. Następnie „zawiesza się" sól w absolutnym eterze oziębionym do temp. -40°C, ponownie sączy i suszy jak poprzednio. Preparat jest przydatny do reakcji alkoholizy **12.3.6**, jeśli eterowy przesącz nie jest kwaśny wobec wilgotnego papierka wskaźnikowego (czerwień Kongo).

Reakcje nitryli z metanolem przebiegają szybciej i z większymi wydajnościami, i mogą być przeprowadzone w podobny sposób. Analogiczne reakcje niektórych benzonitryli przebiegają z zadowalającymi wydajnościami [27].

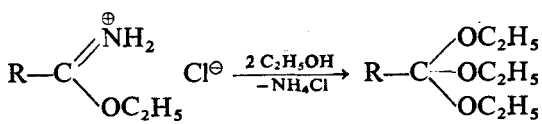
† W przypadku bardziej reaktywnych nitryli, jak acetonitryl czy chloroacetonitryl, eter (objętość podana w tab. 12.7) należy dodać przed nasycaniem alkoholowego roztworu nitrylu chlorowodorem, co zapobiega zestalaniu się mieszaniny reakcyjnej przed zaabsorbowaniem odpowiedniej ilości gazu.

Tabela 12.7

Przykłady otrzymywania chlorowodorków iminoestrów etylowych

Substrat	Czas reakcji w temp. 0°C	Stosunek objętości etanolowego roztworu nitrylu: eteru	Produkt	
			wzór	wyd. [%]
$ClCH_2CN$ *1*	0,5 h	1 : 8	 *2*	80–90 [24]
CH_3CN *3*	2 h	1 : 0,5	 *4*	85–95
C_2H_5CN *5*	6 h	1 : 4	 *6*	85–95
$C_6H_5CH_2CN$ *7*	12 h	1 : 1	 *8*	75
CH_3CH_2CHCN $\lvert$ CH_3 *9*	6 dni	1 : 6	 *10*	35–40

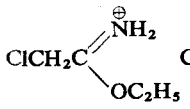
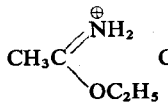
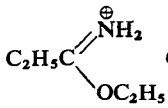
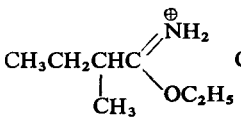
12.3.6. Otrzymywanie ortoestrów etylowych [28]



W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr (aparatura zabezpieczona przed dostępem wilgoci) umieszcza się chlorowodorek iminoestru, otrzymany wg **12.3.5**, z bezwodnym etanolem w stosunku molowym 1 :15. Zawiesinę miesza się w temperaturze pokojowej aż do całkowitego rozpuszczenia soli i dodaje bezwodny eter w ilości podanej w tab. 12.8. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia (lub utrzymuje się w temp. 40°C, jeśli nie stosuje się eteru) przez 6–28 h. Po oziębieniu do temp. 0°C i po dodaniu 250 cm^3 bezwodnego eteru na mol cząsteczek użytego chlorowodorku iminoestru

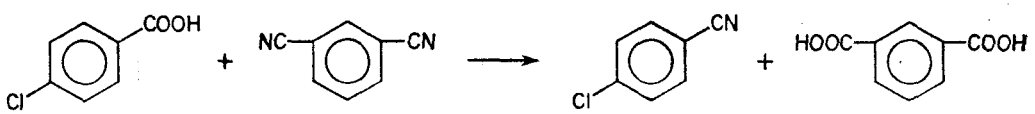
Tabela 12.8

Przykłady otrzymywania ortoestrów etylowych

Substrat	Czas ogrzewania [h]	Stosunek objętości etanol: eter	Produkt		
			wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	6	1:0	$ClCH_2C(OC_2H_5)_3$ *2*	68–70/13	70–73
 *3*	6	1 : 1	$CH_3C(OC_2H_5)_3$ *4*	144–146	75–80
 *5*	9	1 : 2	$C_2H_5C(OC_2H_5)_3$ *6*	70–72/43	75–78
 *7*	28	1:5	$CH_3CH_2CHC(OC_2H_5)_3$ $\lvert$ CH_3 *8*	57–59/9,3	21–23

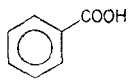
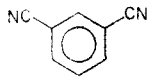
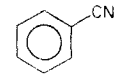
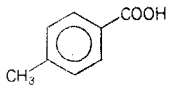
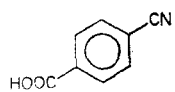
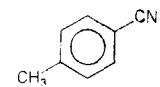
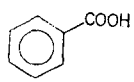
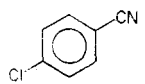
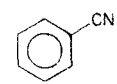
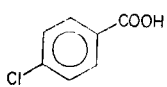
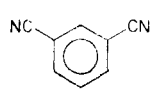
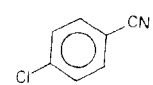
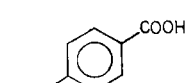
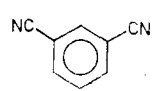
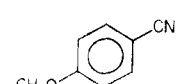
(jeśli rozpuszczalnik ten nie był używany w poprzednim stadium reakcji) odsącza się osad chlorku amonowego. Przesącz przemywa się w rozdzielaczu równą objętością 10%-owego roztworu węglanu sodowego, a następnie nasyconym roztworem tego odczynnika. Warstwę organiczną suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i poddaje destylacji frakcjonowanej pod zmniejszonym ciśnieniem.

12.3.7. Otrzymywanie *p*-chlorobenzonitrylu [29]



W kolbie dwuszyjnej o poj. 500 cm^3 umieszcza się 128 g (1 mol) *m*-dicyjanobenzenu i 78,2 g (0,5 mola) kwasu *p*-chlorobenzoesowego. Boczną szyję kolby zamyka się termometrem szlifowym sięgającym prawie do dna kolby. Drugą szyję łączy się bezpośrednio z ogrzewaną elektrycznie kolumną destylacyjną o wymiarach 20/1,2 cm (wysokość/średnica), wypełnioną szklanymi, sześciomilimetrowymi heliskami. Kolbę (a w trakcie destylacji i kolumnę)

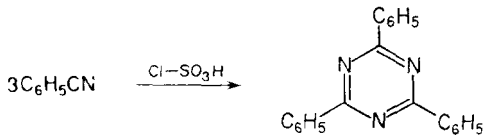
Przykłady wykorzystania reakcji nitryli z kwasami karboksylowymi do otrzymywania nitryli

Substraty		Stosunek molowy substratów	Temperatura reakcji [°C]	Czas ogrzewania [min]	Produkt		
wzór kwasu	wzór nitrylu				wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	0,1 : 0,2	237–287	180	 *3*	190–194	100
 *4*	 *5*	0,74 : 0,68	230–242	180	 *6*	210–216	93
 *7*	 *8*	1,0 : 0,4	240	90	 *9*	191–195	89
 *10*	 *11*	0,5 : 1,0	259–294	40	 *12*	220–223 t. t. 88–91°C	93
 *13*	 *14*	0,5 : 1,0	283–287	60	 *15*	261–264 t. t. 53–60°C	95

ogrzewa się i gdy temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnie 259°C, następuje wykraplanie pierwszych porcji destylatu. Właściwą frakcję odbiera się w zakresie 220–223°C (temperatura par). W tym celu ogrzewa się kolbę, podnosząc stopniowo temperaturę w cieczy od 259 do 294°C w ciągu 40 min. Surowy *p*-chlorobenzonitryl o t.t. 88–91°C otrzymuje się z wydajnością 93% (64 g).

Niezbędne dane potrzebne do wykonania analogicznych reakcji zamieszczono w tab. 12.9.

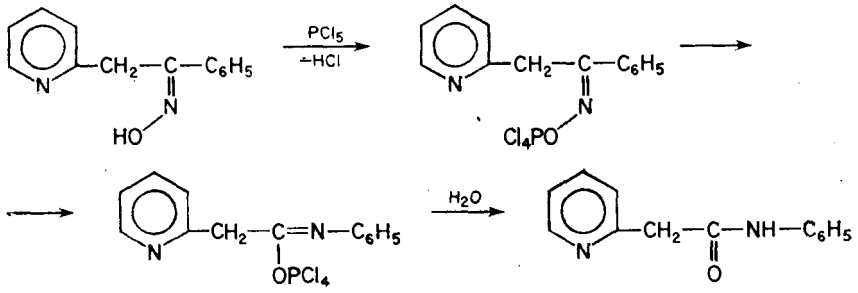
12.3.8. Otrzymywanie 2,4,6-trifenylo-1,3,5-triazyny [30]



W kolbie trójszyjnej o poj. 250 cm^8, zaopatrzonej we wkraplacz, termometr i rurkę z bezwodnym chlorkiem wapniowym, umieszcza się 50 cm^3 kwasu chlorosulfonowego. Po oziębieniu kwasu w mieszaninie lodu i soli wkrapla się powoli 25 g (ok. 0,25 mola) benzonitrylu w ten sposób, aby utrzymać temperaturę około 0°C. W trakcie wkraplania należy wstrząsać zawartością kolby. Całość pozostawia się na 12 h, a następnie wytworzony lepki roztwór bardzo ostrożnie wlewa do 500 g pokruszonego lodu. Po stopieniu lodu wytrącony osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy na powietrzu. W wyniku krystalizacji z toluenu 2,4,6-trifenylo-1,3,5-triazynę otrzymuje się w postaci drobnych, bezbarwnych igieł o t.t. 232°C z wydajnością 68% (17 g).

Użycie w reakcji mieszaniny nitryli prowadzi do 1,3,5-triazyn o różnych podstawnikach [31].

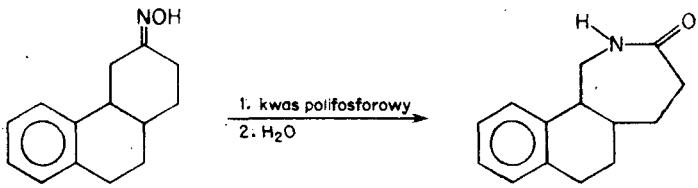
12.3.9. Otrzymywanie 2-pirydyloacetanilidu [32]



W butelce o poj. 1 dm^3, z dobrze dopasowanym korkiem szlifowym, umieszcza się 3 g (0,014 mola) oksymu ketonu fenylowo-2-pirydylometylowego (t.t. 118°C), 500 cm^3 absolutnego eteru i 3 g (0,014 mola) pięciochlorku fosforu. Mieszaninę wytrząsa się mechanicznie w ciągu 3 h. Do utworzonej zawiesiny żółtawego, kłaczkowatego osadu dodaje się

ostrożnie wodę, a następnie małymi porcjami stały węglan potasowy do momentu uzyskania słabo zasadowego odczynu. Oddziela się warstwę eterową, a wodną ekstrahuje się dodatkowo kilkakrotnie eterem. Połączone ekstrakty suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje eter. Żółtą, stałą pozostałość krystalizuje się z benzenu, otrzymując 2-pirydyloacetanilid w postaci bezbarwnych kryształów o t.t. 134°C z wydajnością 90% (2,7 g).

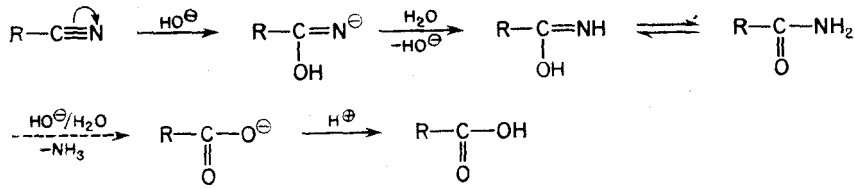
12.3.10. Otrzymywanie *cis*-3-okso-2,3,4,5,5a,6,7,11b-oktahydro--1H-nafto-(1,2-c)azepiny [33]



W kolbie trójszyjnej o poj. 500 cm^3, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną (zamkniętą rurką z bezwodnym chlorkiem wapniowym) oraz termometr, umieszcza się 300 g kwasu polifosforowego. Po uruchomieniu mieszadła kwas ogrzewa się na łaźni olejowej do temp. 100°C, a następnie dodaje niewielkimi porcjami 10 g (0,046 mola) oksymu *cis*-3-okso-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantrenu. Po dodaniu całości temperaturę mieszaniny reakcyjnej podnosi się do 140°C na 10–15 min. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej ciecz wlewa się niewielkimi porcjami do mieszaniny 300 cm^3 wody i 300 g lodu. Przed dodaniem kolejnej porcji należy wytrącający się olej przeprowadzić w stan krystaliczny przez pocieranie go szklaną bagietką. Otrzymany osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa kolejno: 100 cm^3 wody, 200 cm^3 5%-owego roztworu węglanu sodowego i na koniec trzema porcjami wody po 50 cm^3. Osad pozostawia się do wysuszenia w eksykatorze nad stężonym kwasem siarkowym. W celu usunięcia z laktamu pozostałości nieprzereagowanego oksymu, wysuszony i sproszkowany osad ogrzewa się kilkakrotnie do wrzenia ze 100 cm^3 porcjami bezwodnego eteru (do momentu aż kolejna porcja rozpuszczalnika pozostanie bezbarwna). Po odsączeniu i wysuszeniu osadu otrzymuje się laktam w postaci kremowego, mikrokrystalicznego proszku o t.t. 216–217°C z wydajnością 76–82% (7,6–8,2 g).

12.4. ADDYCJA NUKLEOFILOWA WOBEC KATALIZATORÓW ZASADOWYCH

Szereg reakcji nukleofilowego przyłączenia przebiega również pod wpływem katalizatorów zasadowych (podrozdz. 12.3). Proces hydrolizy nitryli w tych warunkach można zatrzymać na etapie niepodstawionego amidu. Dalsza hydroliza amidu prowadzi do kwasu karboksylowego **12.4.1**:

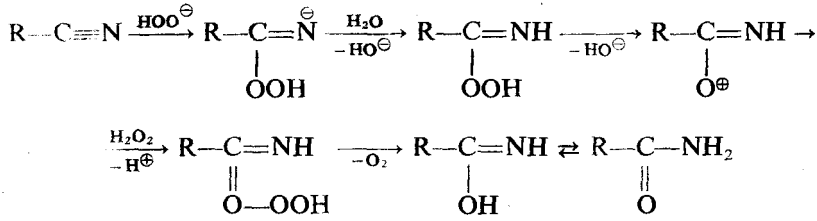


Często w celu przyspieszenia reakcji używa się rozpuszczalnika homogenizującego mieszaninę reakcyjną. Zwykle stosuje się etanol, glikol etylenowy lub glicerynę. Dwa ostatnie, wysokowrzące alkohole umożliwiają prowadzenie reakcji hydrolizy w temperaturze powyżej 100°C.

Proces hydrolizy nitryli ulega znacznemu przyspieszeniu w środowisku zasadowym w obecności nadtlenku wodoru. Czynnikiem katalizującym przemianę jest anion nadtlenowodorowy $HOO^{\ominus}$, powstający jako sprzężona zasada w następującej reakcji:

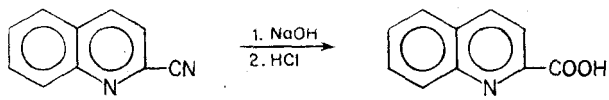
$$HOOH + HO^{\ominus} \rightleftharpoons HOO^{\ominus} + H_2O$$

W ten sposób, wobec 3–30%-owej wody utlenionej, szereg aromatycznych i alifatycznych nitryli można przeprowadzić w amidy z wydajnościami odpowiednio 80–95% i 50–60% [34] **12.4.2**:



Proces hydrolizy nitryli można zatrzymać na stadium amidu, jeśli w reakcji uczestniczy zasadowa żywica jonowymienna. Na przykład z aromatycznych i alifatycznych dinitryli pod wpływem żywicy Amberlite IRA-400 (OH) lub jej pochodnych uzyskuje się głównie cyjanoamidy **12.4.3.** Produktami ubocznymi bywają substancje utworzone z dinitryli w wyniku wtórnych przemian hydrolitycznych. Czynnik hydrolizujący w postaci żywicy posiada tę zaletę, że jest nierozpuszczalny w mieszaninie reakcyjnej; można go zatem oddzielić przez odsączenie po zakończeniu reakcji.

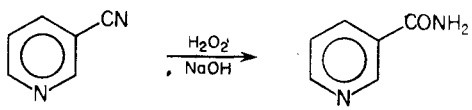
12.4.1. Otrzymywanie kwasu 2-chinolinokarboksylowego [35]



W kolbie trójszyjnej o poj. 500 cm^3, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i termometr, umieszcza się 20 g (0,13 mola) 2-cyjanochinoliny i 320 cm^3 roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 4 mol/dm^3. W trakcie mieszania zawiesinę ogrzewa się do temp.

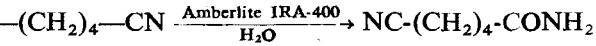
100°C i utrzymuje się ją w ciągu 6–8 h. Po ostygnięciu wytrącony jasnobrązowy osad soli sodowej kwasu odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa eterem i przenosi do kolby stożkowej. Wstrząsając zawartość kolby dodaje się małymi porcjami roztwór kwasu solnego o stężeniu 2 mol/dm^3 aż do uzyskania wartości pH = 3,2. Wydzielone żółtawo-różowe kryształy odsącza się, przemywa wodą o temp. 5°C i suszy w temp. 100°C. Po ochłodzeniu ługu macierzystego można uzyskać jeszcze nieco osadu. Surowy produkt (22 g) posiada t.t. 150–152°C. Po krystalizacji z bezwodnego benzenu kwas 2-chinolinokarboksylowy o t.t. 152°C otrzymuje się z wydajnością 87–89% (19,5–20,0 g).

12.4.2. Otrzymywanie nikotynoamidu [36]



W kolbie okrągłodennej o poj. 50 cm^3 rozpuszcza się 2,0 g (0,02 mola) czystej 3-cyjanopirydyny w 10 cm^3 etanolu i ostrożnie dodaje 7,5 g 30%-owej wody utlenionej (co odpowiada zawartości 0,07 mola cząsteczek H_2O_2). Po oziębieniu umieszcza się w roztworze termometr i wkrapla z małej biurety 1 cm^3 roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 6,3 mol/dm^3 w ten sposób, by temperatura mieszaniny nie przekroczyła 50°C. Następnie całość ogrzewa się w temp. 50°C w ciągu 6 h. Po oziębieniu mieszaninę zobojętnia się 5%-owym roztworem kwasu siarkowego i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość ekstrahuje się piętnastokrotnie gorącym octanem etylu, porcjami po 10 cm^3. Z połączonych ekstraktów oddestylowuje się rozpuszczalnik. Nikotynoamid o t.t. 129–131°C otrzymuje się z wydajnością 87% (2,0 g). W wyniku krystalizacji z niewielkiej ilości absolutnego etanolu powstaje czysty związek o t.t. 131°C.

12.4.3. Otrzymywanie 5-cyjanopentanoamidu [37]



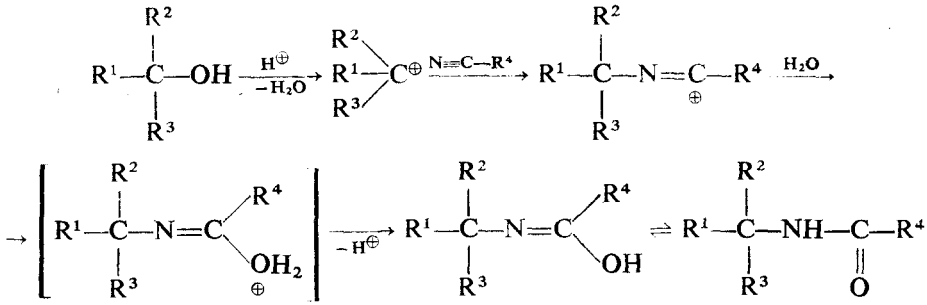
W kolbie stożkowej o poj. 500 cm^3 umieszcza się 25 g (0,23 mola) heksanodinitrylu, 150 cm^3 wody destylowanej i 175 cm^3 świeżo przygotowanej żywicy Amberlite IRA-400 (OH) oraz wkład mieszadła magnetycznego. W wytworzonej na skutek mieszania emulsji zanurza się na odpowiedniej wysokości termometr, a całość ogrzewa na łaźni wodnej w temp. 85°C w ciągu 2 h. Następnie gorącą zawiesinę sączy się pod zmniejszonym ciśnieniem a stałą, suchą pozostałość zadaje 250 cm^3 octanu etylu. Nierozpuszczalną część osadu odsącza się, suszy i otrzymuje około 1 g adipoamidu o t.t. 218°C. Z przesączu oddestylowuje się rozpuszczalnik, a olej poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, w strumieniu azotu, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze około 175°C/1,3 hPa. 5-Cyjanopentanoamid o t.t. 64–65°C otrzymuje się z wydajnością 80% (14,5 g).

12.5 REAKCJE Z CZYNNIKAMI ELEKTROFILOWYMI. REAKCJA RITTERA

Najbardziej charakterystycznymi reakcjami wielokrotnych wiązań węgiel–azot z czynnikami elektrofilowymi są przemiany pod wpływem karbokationów i związków karbonylowych (podrozdz. 12.6).

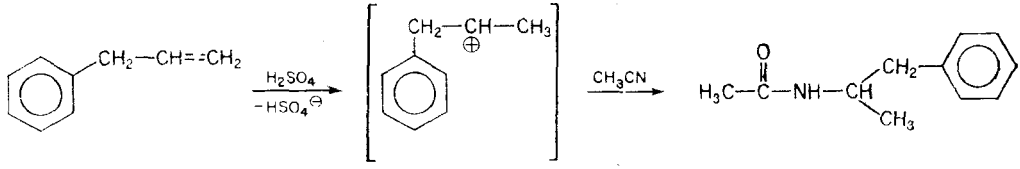
Przebiegają one zazwyczaj wobec katalizatorów kwasowych (protonowych i aprotonowych). Reakcje wykorzystywane są w syntezie amidów, a także do otrzymywania wielu cyklicznych związków heteroatomowych, jeśli jako substraty zastosuje się pochodne wielofunkcyjne.

W reakcji Rittera [38] źródłem stabilizowanych karbokationów mogą być takie substancje, jak alkeny, alkohole (trzeciorzędowe, niektóre drugorzędowe, allilowe, benzylowe), halogenoalkeny i inne. Na przykład alkohol trzeciorzędowy pod wpływem silnego kwasu tworzy reaktywny karbokation, który może zaatakować cząsteczkę nitrylu. Pośrednio wytworzony jon ulega następnie reakcji nukleofilowej, przyłączając cząsteczkę wody, co w konsekwencji prowadzi do utworzenia N-podstawionego amidu.



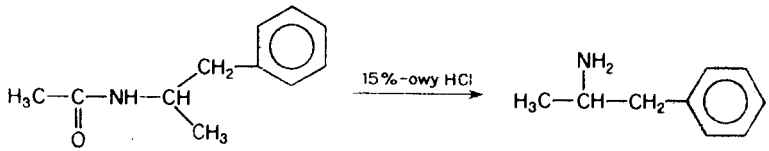
Sposób oddziaływania wiązania C≡N z trzeciorzędowym alkoholem w środowisku kwaśnym ma całkowicie odmienny przebieg, niż reakcje alkoholizy nitryli (podrozdz. 12.3). Produkt reakcji Rittera można zhydrolizować, otrzymując kwas karboksylowy i odpowiednią pierwszorzędową aminę **12.5.1.**

12.5.1. Otrzymywanie N-[(1-fenylo)-izopropylo]-acetamidu i 1-fenylo-2-aminopropanu [39]



A. W kolbie trójszyjnej o poj. 250 cm^3, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną, umieszcza się 45 g stężonego kwasu siarkowego i w trakcie mieszania oziębia do temp. 5°C. Następnie ostrożnie wkrapla się 40 g (ok. 1 mol) acetonitrylu w ten sposób, aby utrzymywać temperaturę w granicach 5–10°C. Z kolei dodaje się 23,6 g (0,2 mola) allilobenzenu. Mieszając, usuwa się spod kolby łaźnię oziębiającą i zamienia wkraplacz na

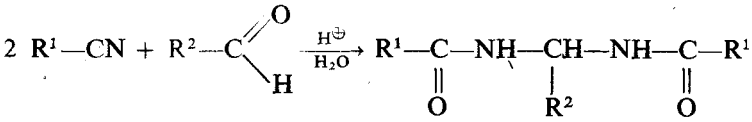
termometr. Zabarwiona na pomarańczowo, mętna zawiesina ulega po pewnym czasie homogenizacji i ciemnieje w miarę samoczynnego wzrostu temperatury. Temperatura mieszaniny wzrasta, z początku powoli do około 50°C, potem znacznie szybciej do około 80°C, a następnie obniża się. Po oziębieniu całość ostrożnie wlewa się do 400 cm^3 15%-owego roztworu wodorotlenku sodowego. Wydzielony jasnożółty olej pozostawia się na kilka godzin aż do zestalenia. Osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy na powietrzu. Surowy N-[(1-fenylo)-izopropylo]-acetamid otrzymuje się z wydajnością 40% (14 g). Można go oczyścić przez destylację (t. wrz. 180–185°C/17 hPa) lub krystalizację z *n*-heksanu (t.t. 88–89°C).



B. Pod chłodnicą zwrotną ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 11 h 9,2 g (0,047 mola) N-[(1-fenylo)-izopropylo]-acetamidu i 100 cm^3 15%-owego roztworu kwasu solnego. Po oziębieniu całość przenosi się do rozdzielacza i przemywa benzenem. Warstwę wodną ostrożnie alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym. Wydzielony olej ekstrahuje się benzenem, osusza bezwodnym siarczanem sodowym, sączy, oddestylowuje benzen, a następnie zbiera frakcję wrzącą w zakresie 205–210°C. 1-Fenylo-2-aminopropan otrzymuje się z wydajnością 67% (7,0 g); t.t. pochodnej benzoilowej 134–135°C.

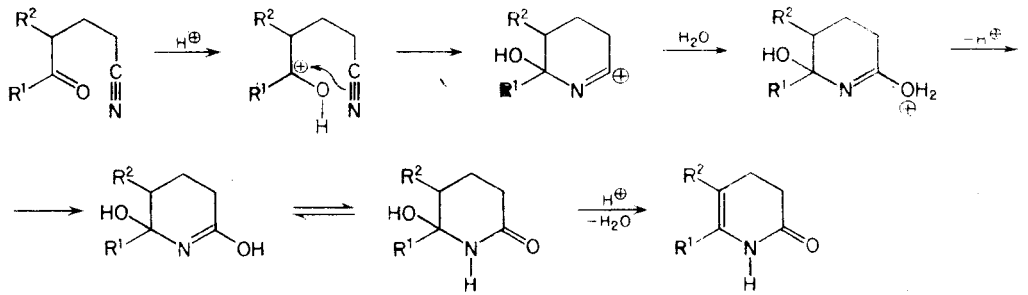
12.6. REAKCJE NITRYLI I IZONITRYLI ZE ZWIĄZKAMI KARBONYLOWYMI

Aczkolwiek aldehydy w środowisku kwaśym wchodzą w reakcje z nitrylami tworząc diamidy



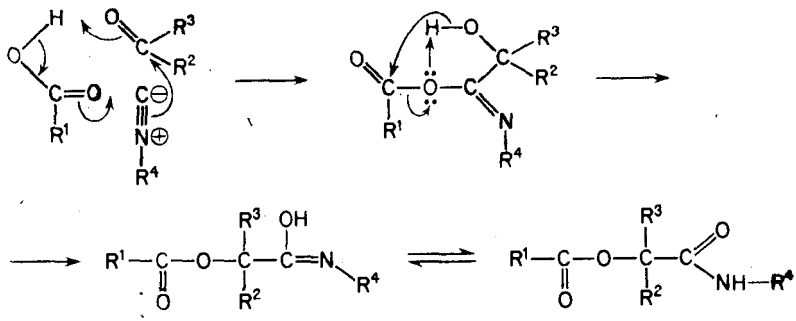
analogicznych reakcji ketonów z nitrylami dotychczas nie udało się przeprowadzić.

Cyjanoketony mogą ulegać elektrofilowej, wewnątrzcząsteczkowej kondensacji do laktamów (cyklicznych amidów). Na przykład szereg γ-cyjanoketonów tworzy w ten sposób pochodne 2-okso-1,2,3,4-tetrahydroazyny:



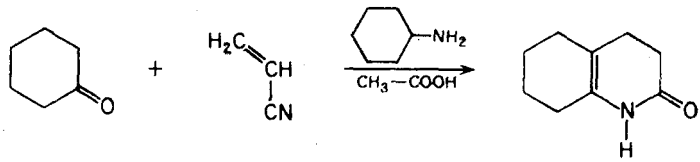
Związek wyjściowy otrzymuje się z akrylonitrylu i odpowiedniego ketonu. Reakcję cyklizacji można przeprowadzić bez wyodrębniania pośredniego γ-cyjanoketonu, jeśli mieszaninę obu związków podda się działaniu dwóch katalizatorów: zasadowego i kwasowego **12.6.1.** Katalizator zasadowy ułatwia addycję ketonu do podwójnego wiązania w akrylonitrylu (reakcja Michaela). Katalizator kwasowy ułatwiając addycję elektrofilową przesuwa jednocześnie równowagę reakcji w kierunku laktamu, biorąc udział w etapie eliminacji wody.

Izonitryle również przyłączają się do związków karbonylowych. Jeśli w addycji uczestniczy kwas karboksylowy, to cała przemiana nosi nazwę *reakcji Passeriniego.* W przeciwieństwie do nitryli, atom węgla grupy karbonylowej aldehydu lub ketonu oddziałuje w przypadku izonitryli z atomem węgla, a nie azotu. Produktami reakcji są α-aryloksyamidy:



Przeglądu reakcji Passeriniego i szeregu jej modyfikacji dokonał Ugi, [40].

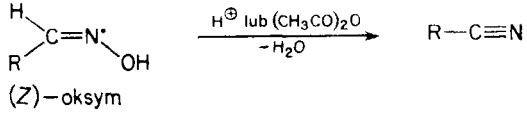
12.6.1. Otrzymywanie 2-okso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinoliny [41]



W kolbie trójszyjnej o poj. 500 cm^3, zaopatrzonej w sprawną chłodnicę zwrotną, mieszadło i termometr, umieszcza się 98 g (1 mol) cykloheksanonu, 53 g (1 mol) technicznego akrylonitrylu, 5 g (0,05 mola) cykloheksyloaminy i 1 cm^3 lodowatego kwasu octowego. W trakcie intensywnego mieszania całość ogrzewa się na wrzącej łaźni wodnej. W temperaturze około 90°C przebiega silnie egzotermiczna reakcja, którą należy kontrolować chłodząc kolbę w zimnej wodzie. Po zakończeniu reakcji zawartość kolby ogrzewa się do temp. 200°C, którą utrzymuje się w ciągu 4 h, a następnie poddaje destylacji próżniowej, odbierając frakcję wrzącą w zakresie 150–152°C/1,3 hPa. Surową 2-okso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinolinę otrzymuje się z wydajnością 70% (106 g). W wyniku krystalizacji z mieszaniny metanol–woda uzyskuje się czysty związek o t.t. 144–145°C. Charakterystyczne maksima w widmie w podczerwieni: około 3200 cm^{-1} (N—H), 1680 cm^{-1} (C=O), 1640 cm^{-1} (C=C).

12.7 REAKCJE ELIMINACJI

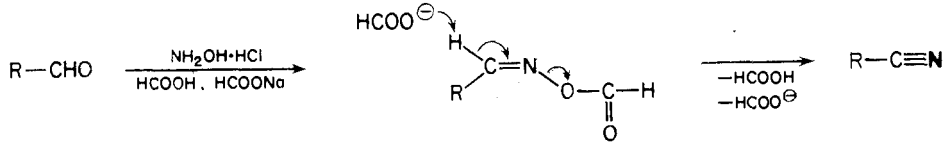
Zarówno aldoksymy jak i szereg analogicznych związków otrzymanych w wyniku reakcji aldehydów z różnego typu pochodnymi hydrazyny [42] wobec kwasów, zasad i innych czynników ulegają reakcji eliminacji tworząc nitryle. Jednakże najczęściej w tym celu stosowane są aldoksymy. Najlepsze wydajności nitryli otrzymuje się wówczas, gdy atom wodoru i grupa hydroksylowa oksymu mają konfigurację *trans*:



Reakcję można przeprowadzić wychodząc bezpośrednio z aldehydów **12.7.1.**

W obecności alkaliów aldoksymy również ulegają reakcji eliminacji do nitryli. Reakcję można przeprowadzić tak, aby powstający nitryl jednocześnie hydrolizował do kwasu karboksylowego **12.7.2.** W ten sposób z (*E*)-oksymów otrzymuje się kwasy ze znacznie niższymi wydajnościami, niż z izomerów *Z*. Ta część izomeru *Z*, która nie uległa przemianie w kwas, izomeryzuje w trakcie reakcji przekształcając się w trwalszą odmianę *E*.

12.7.1. Otrzymywanie nitryli z aldehydów [43]



Mieszaninę 0,01 mola cząsteczek aldehydu, 0,0115 mola cząsteczek chlorowodorku hydroksyloaminy (0,80 g), 0,02 mola cząsteczek mrówczanu sodowego (1,25 g) i 15 cm^3 98–100%-owego kwasu mrówkowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 h. Nitryle wyodrębnia się przez rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej wodą i odsączenie wykrystalizowanego produktu lub, jeśli to konieczne, przez ekstrakcję eterem i destylację (tab. 12.10).

12.7.2. Otrzymywanie kwasów z aldoksymów [45]

$$R—CH{=}N—OH \xrightarrow[N_2]{(CH_2OH)_2,\ KOH} R—COOH$$

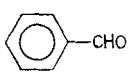
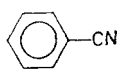
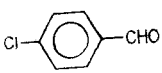
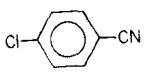
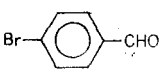
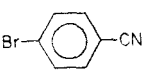
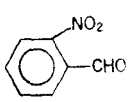
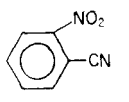
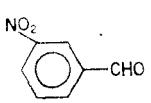
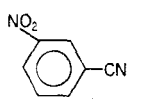
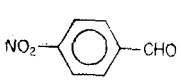
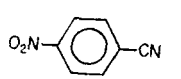
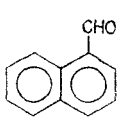
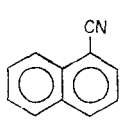
Mieszaninę 0,01 mola cząsteczek aldoksymu, 100 cm^3 glikolu etylenowego i 0,05 mola cząsteczek wodorotlenku potasowego ogrzewa się w atmosferze azotu, w temperaturze podanej w tab. 12.11, w ciągu 3 h. Ochłodzony roztwór rozcieńcza się wodą, zakwasza kwasem solnym do pH ~ 2 i ekstrahuje kilkakrotnie chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty suszy się, sączy, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji lub krystalizacji.

W ogólnym przypadku, gdy wynika konieczność usunięcia obojętnych lub słabo kwaśnych zanieczyszczeń (nitrylu, aldoksymu, amidu) postępuje się następująco: mieszaninę

reakcyjną po rozcieńczeniu wodą ekstrahuje się kilkakrotnie chlorkiem metylenu, połączone ekstrakty przemywa się 100 cm^3 nasyconego roztworu chlorku sodowego, osusza bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i destyluje, otrzymując w ten sposób frakcję obojętnych produktów. Frakcję słabo kwaśną uzyskuje się podobnie, po zakwaszeniu frakcji wodnej kwasem solnym do pH ~ 7.

Tabela 12.10

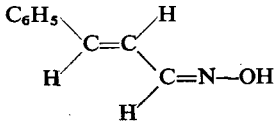
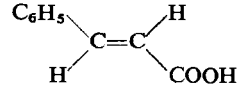
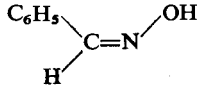
Przykłady otrzymywania nitryli z aldehydów

Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C]	t. t. [°C]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	191	—	89
 *3*	 *4*	223	95–96	97
 *5*	 *6*	236	112–113	84
 *7*	 *8*	—	110–111	83
 *9*	 *10*	—	117–118	90
 *11*	 *12*	—	148–149	90
 *13*	 *14*	299	35–36	93
$CH_3(CH_2)_2CHO$ *15*	$CH_3(CH)_2CN$ *16*	118	—	30†
$CH_3(CH_2)_5CHO$ *17*	$CH_3(CH_2)_5CN$ *18*	183	—	42†

† Nitryle alifatyczne otrzymuje się z praktycznie ilościowymi wydajnościami z aldehydów i chlorowodorku hydroksyloaminy w 95%-owym etanolu wobec kwasu solnego jako katalizatora [44].

Tabela 12.11

Przykłady wykorzystania reakcji hydrolizy aldoksymów do otrzymywania kwasów

Substrat (t. t. [°C])	Temperatura reakcji [°C]	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
$C_6H_5CH_2CH{=}NOH$ (101–102) *1*	190	$C_6H_5CH_2COOH$ *2*	140–150/27	77	80
$CH_3(CH_2)_5CH{=}NOH$ (57) *3*	190	$CH_3(CH_2)_5COOH$ *4*	220–223	—	63
$(CH_3)_2CHCH{=}NOH$ (t. wrz. 141–142) *5*	170	$(CH_3)_2CHCOOH$ *6*	150–154	—	88
$(CH_3)_3CCH{=}NOH$ (38–39) *7*	170	$(CH_3)_3CCOOH$ *8*	162–164	35	38†
 (131–132) *9*	190	 *10*	—	133	68
 (30–32) *11*	170	C_6H_5COOH *12*	—	121	95

† Występuje zanieczyszczenie w postaci amidu o wzorze $(CH_3)_3CCONH_2$ (15%).

12.8. REAKCJE REDUKCJI

Redukcja wielokrotnych wiązań węgiel–azot znajduje szerokie zastosowanie do otrzymywania różnorzędowych amin. Z nitryli jako substratów można uzyskiwać także z dobrymi wydajnościami aldehydy oraz produkty hydrogenolizy wiązania C—N ($C{\equiv}N \rightarrow CH_3$). Wymienione związki powstają w wyniku addycji wodoru wobec katalizatora (redukcja katalityczna) lub działania takich reagentów, jak wodorki i ich pochodne ($LiAlH_4$, $LiAl(OR)_3$, $NaBH_4$, AlH_3, B_2H_6) oraz układy: sód–alkohol, $SnCl_2$–HCl i inne.

Redukcja katalityczna

W niniejszym podrozdziale omówiono trzy typy katalitycznych redukcji wiązań węgiel–azot:

1) redukcja gazowym wodorem wobec katalizatora **12.8.1**,
2) redukcja wobec donora wodoru **12.8.2**,
3) redukcja z przeniesieniem wodoru od związku organicznego **12.8.3.**

Warianty pierwszy i trzeci charakteryzują się tym, że głównemu produktowi redukcji nitryli — aminie pierwszorzędowej — mogą towarzyszyć domieszki amin drugo- i trzeciorzędowych, powstających w wyniku ubocznych reakcji pośrednio tworzącej się iminy:

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow{H_2} R{-}CH{=}NH \underset{}{\overset{H_2N{-}CH_2{-}R}{\rightleftharpoons}} R{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}{-}NH{-}CH_2{-}R \overset{-NH_3}{\rightleftharpoons}$$

$$\rightleftarrows R{-}CH{=}N{-}CH_2{-}R \xrightarrow{H_2} (R{-}CH_2)_2NH$$

Amina drugorzędowa na skutek analogicznych przemian może przekształcać się w aminę trzeciorzędową $(R{-}CH_2)_3N$. Pewien udział w generowaniu produktów ubocznych mogą mieć też reakcje odaminowania:

$$2R{-}NH_2 \xrightarrow{-NH_3} R_2NH;\ R{-}NH_2 + R_2NH \xrightarrow{-NH_3} R_3N$$

Komplikacje te spowodowane są głównie następującymi czynnikami: a) dużą reaktywnością pierwotnie powstającej, niepodstawionej iminy; b) faktem, że etap uwodornienia iminy zachodzi trudniej niż redukcja nitrylu; c) faktem, że końcowe produkty reakcji są truciznami katalizatorów (w miarę powstawania powodują dezaktywację katalizatora). Istnieje jednak szereg możliwości zapobiegania reakcjom ubocznym. Jedną z nich jest prowadzenie redukcji katalitycznej wobec nadmiaru amoniaku, który uczestnicząc w reakcji z niepodstawioną iminą tworzy 1,1-diaminę:

$$R{-}CH{=}NH \xrightarrow{NH_3} R{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\overset{\displaystyle NH_2}{CH}}$$

Podobny efekt można uzyskać wiążąc kwasem powstającą pierwszorzędową aminę w sól lub bezwodnikiem kwasowym w amid **12.8.1.**

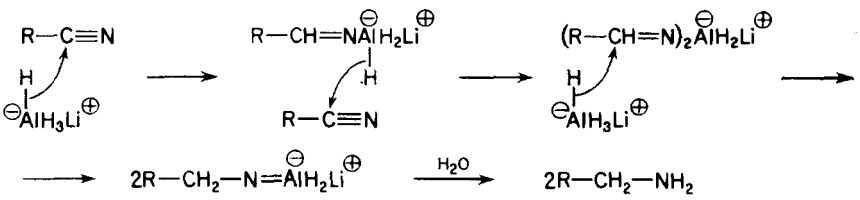
Podczas redukcji katalizator może spełniać również rolę czynnika wywiązującego wodór, z substancji takich jak woda, hydrazyna, kwas mrówkowy i inne (tzw. donorów wodoru). Addycja tak generowanego wodoru do nitryli w obecności katalizatorów niklowych służy do otrzymywania aldehydów, szczególnie w serii związków aromatycznych. Bardzo

dobre rezultaty daje katalizator w postaci stopu Raneya w roztworach kwasu mrówkowego **12.8.2.** Aldehydy nie ulegają dalszej redukcji do alkoholi pierwszorzędowych. W stosowanych warunkach reakcji nie zmieniają się wiązania C=C i C=O ketonów, COOH, $CONH_2$, COOR. Oksymy i zasady Schiffa ulegają hydrolizie, natomiast grupa nitrowa redukuje się do aminowej (patrz **13.3.2**).

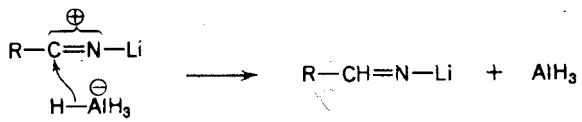
Donorem wodoru w metodzie redukcji katalitycznej z przeniesieniem wodoru od związku organicznego są pochodne hydroaromatyczne (cykloheksen, cykloheksadieny, tetralina, terpeny), alkohole i inne. Podczas reakcji w obecności katalizatora donory te ulegają odwodornieniu, przekształcając się w układy aromatyczne. Oprócz redukcji związków zawierających wielokrotne wiązania węgiel–azot metoda znalazła zastosowanie do uwodornienia alkenów, alkinów, azo- i nitropochodnych (patrz **13.3.4**) oraz uwodornienia (hydrogenolizy) szeregu wiązań pojedynczych, natomiast dotychczas zbyt mało wiadomo na temat redukcji grupy karbonylowej w tych warunkach [46]. Jako katalizatory stosuje się zwykle pallad, rzadziej nikiel Raneya. Z uwagi na dużą wydajność, prostotę wykonania i wydzielania produktów metoda z przeniesieniem wodoru od związku hydroaromatycznego stanowi alternatywę „normalnego" uwodornienia katalitycznego. Początkowe etapy redukcji nitryli są analogiczne do przedstawionych poprzednio. Ostatni etap reakcji przebiega z hydrogenolizą wiązania C—N i prowadzi do utworzenia grupy metylowej **12.8.3.**

Redukcja za pomocą wodorków

Redukcja nitryli przy użyciu uniwersalnego odczynnika jakim jest glinowodorek litowy, z nielicznymi wyjątkami, prowadzi do amin pierwszorzędowych. Reakcja przebiega według mechanizmu przyłączenia nukleofilowego anionu wodorkowego $H^{\ominus}$:



Ponieważ w reakcji wykorzystywana jest tylko połowa ilości aktywnych atomów wodoru z anionu $AlH_4^{\ominus}$, reszta ulega bezproduktywnemu rozkładowi w momencie hydrolizy kompleksu wodą, w celu uzyskania wysokich wydajności amin należy używać substratów w stosunku molowym 1:1. W praktyce wielkości te wahają się w granicach od 1:1 do 1:2 na korzyść wodorku. Kation litowy, z racji swych właściwości elektrofilowych, może katalizować przebieg redukcji:



Generowany jednocześnie wodorek glinowy może stanowić dodatkowy czynnik redukujący. Anion wodorkowy z $LiAlH_4$ jest na tyle silną zasadą, iż może odrywać proton od atomu węgla w położeniu α w stosunku do grupy cyjanowej. Przemianie takiej towarzyszy wydzielanie gazowego wodoru i tworzenie karboanionów. Te ostatnie jako nukleo-

file mogą atakować wiązania C≡N innych cząsteczek nitrylu, co prowadzi do powstawania ubocznych produktów, w wyniku wtórnej redukcji tworzących się w ten sposób dimerów (polimerów). W takich przypadkach jednoznaczne ukierunkowanie reakcji, w sensie otrzymywania prostego produktu redukcji, może nastąpić przy zamianie glinowodorku litowego na bardziej selektywne odczynniki, jak wodorek glinowy lub dwuboran. Oba te reduktory doskonale uzupełniają $LiAlH_4$, jeśli chodzi o selektywność redukcji w stosunku do innych grup funkcyjnych znajdujących się w obrębie tej samej cząsteczki substratu. Wynika to z właściwości AlH_3 i B_2H_6. Jako kwasy Lewisa powodują odmienny przebieg redukcji.

Trialkoksypochodne, które otrzymuje się w wyniku reakcji alkoholi z glinowodorkiem litowym

$$LiAlH_4 + 3\ R{-}OH \xrightarrow{-3H_2} LiAlH(OR)_3$$

są doskonałymi odczynnikami stosowanymi do redukcji nitryli do aldehydów [47]

Inne metody redukcji

Redukcja sodem w alkoholu

Ogólnie, redukcja aktywnym metalem w rozpuszczalniku protonowym polega na kolejnym przenoszeniu elektronów z powierzchni metalu do substratu. Pierwotnie powstające anionorodniki lub rodniki po przyłączeniu następnego elektronu przekształcają się w aniony, których ujemny ładunek neutralizowany jest w wyniku uwolnienia protonu z rozpuszczalnika. W ten sposób nitryle można redukować do amin pierwszorzędowych:

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[-Na^{\oplus}]{Na^{\cdot}} \underset{\text{anionorodnik}}{R{-}C{=}\overset{\ominus}{N}{\cdot}\overset{\oplus}{Na}} \rightarrow \underset{\text{rodnik}}{R{-}\dot{C}{=}N{-}Na} \xrightarrow[-Na^{\oplus}]{Na^{\cdot}}$$

$$\rightarrow \underset{\text{anion}}{R{-}\overset{\ominus}{C}{=}N{-}Na} \xrightarrow[-R^1O^{\ominus}]{R^1OH} R{-}CH{=}N{-}Na \xrightarrow{Na/R^1OH} R{-}CH_2{-}NH_2$$

Ponieważ metal jednocześnie uczestniczy w ubocznej, bezpośredniej reakcji z alkoholem, należy stosować nadmiar obu reagentów w stosunku do substratu **12.8.5.** Wydzielający się wodór nie jest czynnikiem redukującym. W celu ograniczenia szybkości reakcji ubocznej często używa się wyższych alkoholi. Jednocześnie z aminami pierwszorzędowymi mogą tworzyć się aminy drugo- i trzeciorzędowe. Mechanizm ich powstawania jest podobny do mechanizmu podanego poprzednio przy redukcji katalitycznej. Jeśli grupa C≡N w cząsteczce nitrylu znajduje się przy drugo- lub trzeciorzędowym atomie węgla, to podczas redukcji może nastąpić rozerwanie wiązania C—CN z wydzieleniem cyjanowodoru. Produktem reakcji jest wtedy węglowodór.

Reakcja Stephena [48]

Produkt przyłączenia chlorowodoru do nitrylu poddany redukującemu działaniu chlorku cynawego tworzy kompleks, który podczas hydrolizy ulega przemianie do aldehydu:

$$2\ R{-}C{\equiv}N + 6\ HCl \xrightarrow{SnCl_2} (R{-}CH{=}\overset{\oplus}{N}H_2)_2SnCl_6^{2\ominus} \xrightarrow{H_2O} R{-}CHO$$

Spośród rozpuszczalników w reakcji Stephena stosuje się zwykle absolutny eter, octan lub mrówczan etylu. Dwa ostatnie mają tę przewagę nad eterem, że lepiej rozpuszczają substraty oraz pozwalają na łatwe oddzielenie krystalicznego kompleksu, co podwyższa wydajność redukcji. Reakcja Stephena najlepiej przebiega z nitrylami aromatycznymi [49], chociaż użycie dużego nadmiaru chlorku cynawego sprzyja osiąganiu wydajności rzędu 60% aldehydów alifatycznych [50]. Powodzenie reakcji redukcji w dużym stopniu zależy od jakości (bezwodności) reduktora **12.8.6.**

Reakcja Wolffa-Kiżnera [51]

Metoda Wolffa–Kiżnera pozwala redukować hydrazony (także semikarbazony) $\rangle C{=}N{-}NH_2$ do układu nasyconego $\rangle CH_2$. Można tego dokonać wychodząc bezpośrednio ze związku karbonylowego w obecności hydrazyny oraz silnej zasady w środowisku protonowym (alkoholu, glikolach, *tris*(2-hydroksyetylo)aminie). Działanie jonu hydroksylowego jako zasady polega na wytwarzaniu z substratu struktur anionowych, które kolejno przyłączają protony z rozpuszczalnika:

$$\rangle C{=}N{-}NH_2 \xrightarrow[-H_2O]{\ominus OH} \rangle C{=}N{-}\overset{\ominus}{N}H \rightleftharpoons \rangle \overset{\ominus}{C}{-}N{=}NH \xrightarrow[-RO^{\ominus}]{R-OH}$$

$$\rightarrow \rangle CH{-}N{=}NH \xrightarrow[-H_2O]{HO^{\ominus}} \rangle CH{-}N{=}\overset{\ominus}{N} \xrightarrow{-N_2} \rangle \overset{\ominus}{C}H \xrightarrow[-RO^{\ominus}]{ROH} \rangle CH_2$$

Szereg modyfikacji redukcji Wolffa–Kiżnera nie pozwala ująć jej w jednolitą procedurę. Reakcja znalazła największe zastosowanie dla substancji wysokocząsteczkowych oraz takich, które są wrażliwe na środowisko kwasowe, stosowane w analogicznej metodzie redukcji związków karbonylowych do układu $\rangle CH_2$ według Clemmensena. Przykład otrzymywania kwasu pimelinowego zawiera szereg praktycznych elementów wykonania reakcji Wolffa–Kiżnera **12.8.7.**

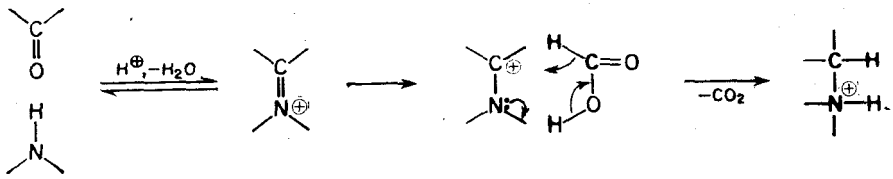
Redukcyjne alkilowanie amin związkami karbonylowymi

Jest to metoda otrzymywania różnorzędowych amin, polegająca na redukcji pośrednio tworzących się produktów reakcji związków karbonylowych (aldehydów i ketonów) z pierwszo- i drugorzędowymi aminami lub amoniakiem. W zależności od rodzaju związku karbonylowego i rzędowości aminy produktami pośrednimi mogą być pochodne azometinowe lub enaminy. W celu zmniejszenia udziału reakcji ubocznych, podobnych do opisanych w związku z reakcją uwodornienia nitryli, zwykle dodaje się nadmiar składnika aminowego. Składnikiem aminowym mogą być także związki nitrowe, z uwagi na łatwość ich redukcji w warunkach reakcji.

Najczęściej w metodzie alkilowania redukcyjnego stosuje się dwa ogólne sposoby: katalityczny i redukcję anionem wodorkowym. W metodzie katalitycznej na ogół wykorzystuje się katalizatory platynowe (uwodornienie niskociśnieniowe **12.8.8**) i nikiel Ra-

neya (uwodornienie nisko- i wysokociśnieniowe). Bardzo wygodnym sposobem przeprowadzenia redukcyjnego alkilowania jest metoda wykorzystująca redukujące działanie borowodorku sodowego **12.8.9.**

Reakcja Leuckarta–Wallacha jest odmianą redukcyjnego alkilowania, w której jako czynnik redukujący stosuje się kwas mrówkowy. Działanie kwasu mrówkowego polega na przeniesieniu anionu wodorkowego do pochodnej azometinowej związku karbonylowego:



Jeśli składnikiem karbonylowym będzie aldehyd mrówkowy, to z amin pierwszo- i drugorzędowych można otrzymywać metyloaminy trzeciorzędowe, o ogólnych wzorach odpowiednio $R^1N(CH_3)_2$ i $R^1R^2NCH_3$. Metoda ta nazywana jest *reakcją Eschweilera–Clarke'a*. Ogólnie, na każdą wprowadzaną grupę metylową do cząsteczki aminy stosuje się równoważnik 1,25 mola cząsteczek formaldehydu i 2–4 mole cząsteczek kwasu mrówkowego **12.8.10.**

12.8.1. Redukcja nitryli wobec bezwodnika octowego [52]

$$R{-}CN \xrightarrow[(CH_3CO)_2O,\ CH_3COONa]{H_2/Ni} R{-}CH_2NHCOCH_3 \xrightarrow{\text{hydroliza}} R{-}CH_2NH_2$$

Bezpośrednio przed uwodornieniem przemywa się 2–3 g wilgotnego niklu Raneya W2 (patrz **1.5.1**) dwiema porcjami, po 20 cm^3, świeżo destylowanego bewodnika octowego. Tak przygotowany, szybko ulegający dezaktywacji katalizator oraz 12 g bezwodnego octanu sodowego (katalizator reakcji tworzenia amidu) dodaje się do roztworu 0,1 mola cząsteczek czystego nitrylu w 120 cm^3 bezwodnika octowego. Mieszaninę wytrząsa się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem $3{,}5 \cdot 10^3$ hPa w temp. 50°C. Pochłanianie wodoru kończy się zwykle po około 1 h. Gorącą mieszaninę odsącza się od katalizatora. Utworzony amid można wykrystalizować z wydajnością 80–100% po oziębieniu przesączu w wodzie z lodem.

W celu wydzielenia wolnej aminy postępuje się następująco: przesącz po oddzieleniu katalizatora zadaje się 40 cm^3 wody i miesza kilka godzin w celu rozłożenia nadmiaru bezwodnika octowego, następnie dodaje się 180 cm^3 stężonego kwasu solnego i całość ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 h. Otrzymany roztwór po oziębieniu do temperatury pokojowej silnie alkalizuje się roztworem wodorotlenku sodowego o stężeniu 5 mol/dm^3 (ostrożnie!), a po ochłodzeniu ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Połączone ekstrakty osusza się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość poddaje destylacji. Można też wytrącić chlorowodorek aminy z osuszonego ekstraktu w wyniku przepuszczania suchego chlorowodoru (tab. 12.12).

Tabela 12.12

Przykłady wykorzystania redukcji katalitycznej nitryli do otrzymywania amin

Substrat	Produkt			
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]	t. wrz. aminy [°C]
C_6H_5CN† *1*	$C_6H_5CH_2NH_2 \cdot HCl$ *2*	248–249	91	185
$C_6H_5CH_2CN$ *3*	$C_6H_5(CH_2)_2NH—COCH_3$ *4*	58–60	97	198
$CH_3(CH_2)_{11}CN$ *5*	$CH_3(CH_2)_{12}NH—COCH_3$ *6*	57–58	100	274 albo 121/5,3 hPa
$NC(CH_2)_4CN$ *7*	$CH_3CO—NH(CH_2)_6NH—COCH_3$ *8*	125–126	80	204–205 albo 100/27 hPa
$NC(CH_2)_3C(=NOH)COOC_2H_5$ *9*	$NH_2(CH_2)_4CH(NH_2)COOH \cdot HCl$ chlorowodorek *d, l*-lizyny†† *10*	262–264	92	—

† Reakcja nie wymaga stosowania octanu sodowego.
†† Sposób wyodrębniania podano w odnośniku [53].

12.8.2. Redukcja nitryli wobec stopu Raneya [54]

$$R—CN \xrightarrow{\text{Ni–Al, 75\%-owy HCOOH}} R—CHO$$

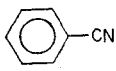
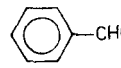
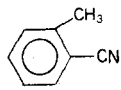
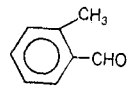
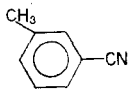
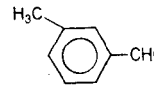
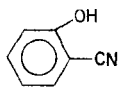
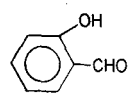
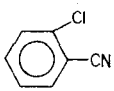
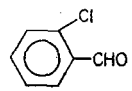
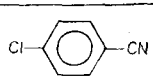
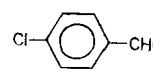
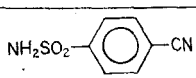
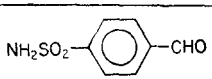
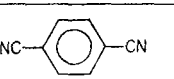
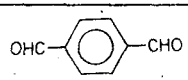
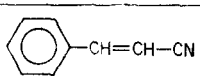
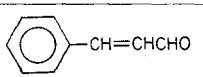
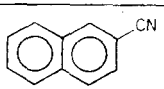
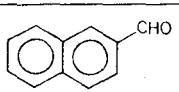
W kolbie okrągłodennej o poj. 100 cm^3 umieszcza się 1 g nitrylu, 1 g stopu Raneya (Ni:Al = 50:50) i 15 cm^3 75%-owego (objętościowo) kwasu mrówkowego. Całość ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 h. Podczas reakcji wydziela się nieco wodoru i dwutlenku węgla w wyniku rozkładu kwasu, a katalizator stopniowo ulega dezaktywacji. Nie można go więc używać wielokrotnie. Szybkość wydzielania wodoru wyraźnie wzrasta po zakończeniu redukcji.

Uwaga! Podczas pracy na większą skalę należy zachować ostrożność, a wywiązujący się wodór odprowadzać bezpośrednio do wyciągu, z dala od ognia!

Po zakończeniu redukcji katalizator oddziela się przez odsączenie i przemywa go niewielką ilością gorącego etanolu. Przesącz rozcieńcza się równą objętością wody i ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Połączone ekstrakty przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, osusza bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując surowy aldehyd. Obecność zanieczyszczeń substratem łatwo jest wykryć, wykonując widmo w podczerwieni. Oczyszczanie produktu polega bądź na jego destylacji (krystalizacji), bądź na przeprowadzeniu aldehydu w odpowiednią pochodną (np. semikarbazon), a następnie przez hydrolizę pochodnej w kwasie solnym.

Tabela 12.13

Przykłady wykorzystania reakcji redukcji nitryli wobec stopu Raneya do otrzymywania aldehydów

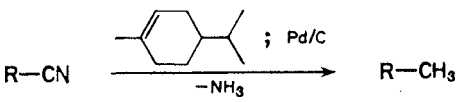
Substrat	Produkt			
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd.† [%]	t. t. pochodnej 2,4-DNPH [°C]
 *1*	 *2*	81–82/41 hPa	97	239–240
 *3*	 *4*	197	60–65††	193–194
 *5*	 *6*	199	90	193–194
 *7*	 *8*	197	95	251–252
 *9*	 *10*	213	73	209–210
 *11*	 *12*	t. t. 47–48°C	100	269–270
 *13*	 *14*	t. t. 118–120°C	70	254–255
 *15*	 *16*	t. t. 115–116°C	70	—
 *17*	 *18*	252	70	254–255
 *19*	 *20*	t.t. 60–61°C	95	269–270
$CH_3(CH_2)_4CN$ *21*	$CH_3(CH_2)_4CHO$ *22*	128	40††	106–107

† W postaci pochodnej 2,4-DNPH.

†† 2–4 g stopu, 30 cm^3 50%-owego kwasu mrówkowego i 1 g nitrylu ogrzewa się w ciągu 2–3 h.

Określenie wydajności redukcji na podstawie ilości otrzymanego 2,4-dinitrofenylohydrazonu (2,4-DNPH) aldehydu przeprowadza się w następujący sposób: ochłodzony, pierwotny przesącz zadaje się nadmiarem roztworu 2,4-dinitrofenylohydrazyny. Wytrącony osad odsącza się, suszy, waży i, jeśli to konieczne, krystalizuje. Metoda ma wartość analityczną i może być stosowana do oznaczania nitryli. Z ługu macierzystego zwykle po pewnym czasie zaczyna wytrącać się lepiej rozpuszczalna, formylowa pochodna 2,4-dinitrofenylohydrazyny, która po krystalizacji z etanolu posiada t.t. 183–184°C (tab. 12.13).

12.8.3. Hydrogenoliza wiązania C≡N [55]



Odpowiednie ilości nitrylu, 1-*p*-mentenu i 10%-owego palladu na węglu (tab. 12.14) ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1,5–3,5 h w atmosferze azotu. Po oziębieniu odsącza się katalizator, a obojętne produkty wydziela w wyniku destylacji frakcjonowanej.

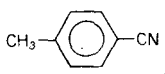
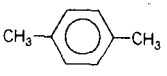
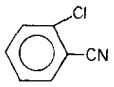
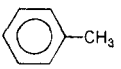
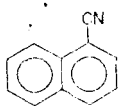
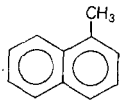
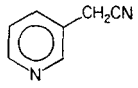
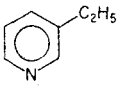
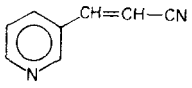
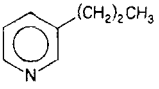
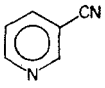
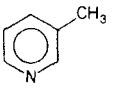
Produkty zasadowe wyodrębnia się następująco: przesącz ekstrahuje się rozcieńczonym kwasem solnym, ekstrakt przemywa benzenem, kwaśny roztwór chlorowodorku aminy zatęża się w wyniku destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku potasowego. Uwolnioną aminę ekstrahuje się benzenem. Po wysuszeniu połączonych ekstraktów stałym wodorotlenkiem potasowym i po odsączeniu środka suszącego dodaje się benzenowy roztwór kwasu pikrynowego, a wytrącony osad krystalizuje z wody lub metanolu (tab. 12.14).

12.8.4. Redukcja glinowodorkiem litowym

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną (z rurką z bezwodnym chlorkiem wapniowym) i wkraplacz, umieszcza się podane w tab. 12.15 ilości glinowodorku litowego i absolutnego eteru. W trakcie mieszania wkrapla się eterowy roztwór 0,1 mola cząsteczek substratu z taką szybkością, aby samoczynnie ogrzewającą się mieszaninę utrzymywać w stanie łagodnego wrzenia. Następnie całość ogrzewa się do wrzenia (jeśli tak zaznaczono w tab. 12.15) i pozostawia do ostygnięcia. Po ochłodzeniu mieszaniny w wodzie z lodem rozkłada się nadmiar glinowodorku litowego, wkraplając bardzo powoli wodę a następnie roztwór zasady. Jeśli sole glinowe ulegną rozpuszczeniu, to po oddzieleniu warstwy eterowej warstwę wodną ekstrahuje się dodatkowo. Jeśli sole pozostaną w postaci zgranulowanego osadu, po zdekantowaniu roztworu stałą pozostałość przemywa się kilkakrotnie eterem. Połączone frakcje organiczne osusza się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość poddaje destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (tab. 12.15).

Tabela 12.14

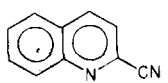
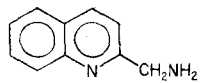
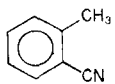
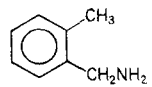
Przykłady wykorzystania reakcji redukcji nitryli do otrzymywania metylopochodnych

Substrat†	Czas ogrzewania [min]	Produkt		
		wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
0,1 mola cząsteczek nitrylu + 120 cm³ Δ^1-*p*-mentenu + 2g 10%-owego Pd/C				
 *1*	120	 *2*	138	
 *3*	120	 *4*	110	85–90
 *5*	120	 *6*	244	
0,01 mola cząsteczek nitrylu + 70 cm³ Δ^1-*p*-mentenu + 1 g 10%-owego Pd/C			t. t. pikrynianu [°C]	
 *7*	200	 *8*	127–128	85–95 (w postaci pikrynianów)
 *9*	210	 *10*	103–104	
 *11*	95	 *12*	207–208	

† Wysoka wrażliwość katalizatora na trucizny wymaga uprzedniego oczyszczenia nitryli i przedestylowania Δ^1-*p*-mentenu. Nitryle oczyszcza się w wyniku kilkugodzinnego ogrzewania z węglem aktywnym w metanolu lub *n*-butanolu. Po odsączeniu adsorbentu związek wydziela się w wyniku destylacji frakcjonowanej lub krystalizacji.

Tabela 12.15

Przykłady reakcji redukcji wielokrotnych wiązań węgiel–azot za pomocą glinowodorku litowego

Substrat	Stosunek molowych ilości substratu i $LiAlH_4$ (odpowiednie objętości eteru podano w cm^3)	Czas ogrzewania [h]	Czynnik rozkładający	Produkt		
				wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	0,1 : 0,1 (250–100)	3	1) 25 cm^3 H_2O 2) 30–40 cm^3 40%-owego NaOH	 *2*	140–142/2,7	68–70 [56]
 *3*	0,1 : 0,1 (150–100)	0	1) H_2O 2) 250 cm^3 20%-owego roztworu winianu sodowopotasowego	 *4*	133–134/113	88 [57]
$C_6H_5CH{=}NC_6H_5$ *5*	0,1 : 0,05 (150–100)	0	jak wyżej	$C_6H_5CH_2NHC_6H_5$ *6*	299 (t. t. 36°C)	93 [57]
$CH_3CH_2C(CH_2)_2CN$ ‖ NOH *7*	0,1 : 0,3 (500–0)	7	1) H_2O 2) roztwór Na_2CO_3 †	$CH_3CH_2CH(CH_2)_3NH_2$ | NH_2 *8*	80–85/23–24	62 [58]
C_6H_5NCO *9*	0,1 : 0,12 (500–100)	2	1) H_2O 2) 200 cm^3 30%-owego NaOH	$C_6H_5NHCH_3$ *10*	86,5–87,5/23	86 [59]
C_6H_5NCS *11*	0,1 : 0,16 (50–100)	2	jak wyżej			96 [59]

† Konieczna jest dodatkowa ekstrakcja warstwy wodnej chloroformem.

12.8.5. Redukcja sodem w 1-butanolu [60]

$$R{-}CN \xrightarrow{Na,1\text{-}C_4H_9OH} R{-}CH_2NH_2$$

W kolbie okrągłodennej o poj. 5 dm³, zaopatrzonej w szeroką, sprawną chłodnicę zwrotną, ogrzewa się do wrzenia roztwór 1 mola cząsteczek nitryluł w 2,3 dm³ 1-butanolu. Do wrzącego roztworu dodaje się 7 moli atomów sodułł (161 g), porcjami po około 10 g, w ciągu 10 min. Ogrzewanie kontynuuje się do prawie całkowitego przereagowania metalu. Następnie w trakcie ochładzania mieszaniny dodaje się (z początku ostrożnie, niewielkimi porcjami) 1,5 dm³ wody. Alkohol i utworzoną aminę oddestylowuje się, kontrolując co pewien czas destylat na obecność aminy. W razie konieczności dodaje się do kolby nową porcję wody. Destylat zakwasza się stężonym kwasem solnym (do odczynu słabo kwaśnego wobec papierka uniwersalnego) i zatęża do objętości około 300 cm³, dodaje się jeszcze 500 cm³ wody i usuwa przez destylację pozostałości 1-butanolu. Zatężony roztwór aminy silnie alkalizuje się przez ostrożne dodawanie stałego wodorotlenku sodowego. Wydzieloną aminę oddziela się w rozdzielaczu (ewentualnie ekstrahuje eterem), osusza stałym wodorotlenkiem sodowym, a następnie sączy i destyluje znad niewielkiej ilości wodorku wapniowego (tab. 12.16).

Tabela 12.16

Przykłady wykorzystania redukcji nitryli (oksymów) sodem w 1-butanolu do otrzymywania amin

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
$CH_3(CH_2)_3CN$ *1*	$CH_3(CH_2)_4NH_2$ *2*	105	86
$CH_3(CH_2)_4CN$ *3*	$CH_3(CH_2)_5NH_2$ *4*	129	78
$CH_3(CH_2)_5CH{=}NOH$ *5*	$CH_3(CH_2)_6NH_2$ *6*	154	69

12.8.6. Otrzymywanie aldehydów. Reakcja Stephena [61]

$$R{-}CN \xrightarrow{HCl,CH_3COOC_2H_5,SnCl_2} R{-}CHO$$

Przygotowanie bezwodnego chlorku cynawego:

$$SnCl_2 \cdot 2H_2O + 2(CH_3CO)_2O \rightarrow SnCl_2 + 4\,CH_3COOH$$

Uwaga! Wszystkie czynności związane z otrzymywaniem przeparatu należy wykonywać w gumowych rękawiczkach, pod wyciągiem, z dala od ognia.

† W analogiczny sposób można zredukować szereg oksymów o wzorze ogólnym $CH_3(alkil){=}NOH$ z wydajnością 69–86% oraz inne związki, np. izocyjanki.

†† Reakcja uboczna pochłania około 3 mole cząsteczek 1-butanolu na jeden mol atomów sodu.

W zlewce o poj. 1 dm^3 umieszcza się 245 g (2,4 mola) świeżo przedestylowanego (99–100%-owego) bezwodnika octowego i podczas ręcznego mieszania dodaje się 271 g (1,2 mola) dwuwodnego chlorku cynawego. Silnie egzotermiczna reakcja powoduje wrzenie bezwodnika octowego. Po upływie 1,5 h osad bezwodnego chlorku cynawego odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa dwiema porcjami bezwodnego eteru (po 60 cm^3) i suszy w ciągu 12 h w eksykatorze próżniowym. Bezwodny chlorek cynawy otrzymuje się z wydajnością ilościową (227 g).

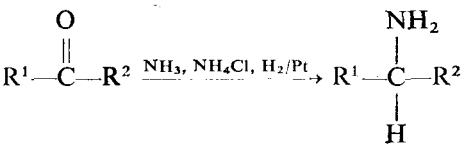
Roztwór 1 mola cząsteczek aromatycznego nitrylu w bezwodnym octanie etylu, oraz oddzielnie, roztwór 1,1 mola cząsteczek bezwodnego chlorku cynawego w octanie etylu nasyca się w temp. 0°C suchym chlorowodorem, a następnie dodaje się pierwszy do drugiego. Kontynuuje się chłodzenie w temp. 0°C do momentu, aż zakończy się wytrącanie kompleksu (kilka godzin). Całość ostrożnie miesza się z wodą i poddaje destylacji z parą wodną. W trakcie tej operacji następuje rozkład kompleksu oraz oddestylowanie rozpuszczalnika i aldehydu z parą wodną. Aldehydy nielotne z parą wodną ekstrahuje się, po oziębieniu pozostałości po destylacji z parą wodną. W ten sposób szereg nitryli aromatycznych ulega przemianie w aldehydy z wydajnością prawie ilościową. Natomiast otrzymywanie aldehydów: *p*-metoksybenzoesowego, *p*-metylobenzoesowego i 1-naftoesowego przebiega z wydajnościami odpowiednio 15, 30 i 20% po czasie reakcji 12, 72 i 24 h w temp. 0°C.

12.8.7. Otrzymywanie kwasu pimelinowego [62]

$$C_2H_5OOC(CH_2)_2{-}CO{-}(CH_2)_2COOC_2H_5 \xrightarrow[N(CH_2CH_2OH)_3]{N_2H_4,\ KOH} HOOC(CH_2)_5COOH$$

W kolbie trójszyjnej o poj. 1 dm^3, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło i termometr, umieszcza się 53,8 g (0,234 mola) 3-oksopimelinianu etylu, 230 cm^3 95%-owej *tris*(2-hydroksyetylo)aminy, 60 g (0,91 mola) 85%-owego wodorotlenku potasowego i 37 cm^3 (0,65 mola) 85%-owego hydratu hydrazyny. W trakcie ogrzewania do wrzenia zawiesina ulega homogenizacji. Po 2,5-godzinnym ogrzewaniu chłodnicę wodną zamienia się na powietrzną, podwyższa temperaturę mieszaniny do 195°C i utrzymuje na tym poziomie przez 2 h. Ochłodzoną mieszaninę zakwasza się ostrożnie przez dodanie 450 cm^3 stężonego kwasu solnego i całość poddaje ciągłej ekstrakcji eterem (16 h). Z ekstraktu eterowego oddestylowuje się rozpuszczalnik, a stałą pozostałość krystalizuje ze stężonego kwasu solnego. Po połączeniu kilku rzutów powoli krystalizującego osadu i po wysuszeniu otrzymuje się kwas pimelinowy o t.t. 103,5–105°C z wydajnością 99,5% (37,2 g).

12.8.8. Otrzymywanie pierwszorzędowych amin z ketonów i amoniaku w wyniku redukcji wodorem na katalizatorze platynowym [63]



W pojemniku (poj. 300 cm^3) do redukcji niskociśnieniowej† redukuje się wstępnie 0,2 g dwutlenku platyny w 10 cm^3 wody destylowanej w ciągu około 10 min. Następnie umieszcza się 0,3 mola cząsteczek ketonu (tab. 12.17), 20,0 g (0,37 mola) chlorku amonowego††, 225 cm^3 absolutnego metanolu nasyconego amoniakiem (ok. 2 mole cząsteczek NH_3) oraz 25 cm^3 25%-owej wody amoniakalnej. Mieszaninę wytrząsa się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem 10^3–$3 \cdot 10^3$ hPa w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu redukcji odsącza się katalizator. Jeżeli wraz z katalizatorem pozostanie na sączku osad soli, należy go przenieść do przesączu przez wymywanie wodą lub metanolem. Następnie przesącz ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w celu usunięcia nadmiaru amoniaku.

Tabela 12.17

Przykłady otrzymywania amin pierwszorzędowych z ketonów i amoniaku w wyniku redukcji wodorem na katalizatorze platynowym

Substrat	Produkt		
	wzór	t. wrz. [°C]	wyd. [%]
$CH_3-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-CH_2CH(CH_3)_2$ *1*	$CH_3-\overset{\overset{NH_2}{\|}}{CH}-CH_2CH(CH_3)_2$ *2*	102–104	57–65
$CH_3(CH_2)_2-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-(CH_2)_2CH_3$ *3*	$CH_3(CH_2)_2-\overset{\overset{NH_2}{\|}}{CH}-(CH_2)_2CH_3$ *4*	138–141	40–60
$(CH_3)_2CH-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-CH(CH_3)_2$ *5*	$(CH_3)_2CH-\overset{\overset{NH_2}{\|}}{CH}-CH(CH_3)_2$ *6*	124–126	55
$C_6H_5-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-CH_3$ *7*	$C_6H_5-\overset{\overset{NH_2}{\|}}{CH}-CH_3$ *8*	187	69

Po ochłodzeniu mieszaninę zakwasza się wobec czerwieni Kongo stężonym kwasem solnym i zatęża do połowy objętości. Dodaje się 200 cm^3 wody i ekstrahuje trzykrotnie, porcjami po 25 cm^3, benzenem. Warstwę wodną silnie alkalizuje się 50%-owym roztworem wodorotlenku sodowego, oddziela warstwę organiczną, a wodną ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Frakcje organiczne łączy się, przemywa wodą, suszy stałym wodorotlenkiem potasowym, sączy i poddaje destylacji, stosując krótki (13 cm) deflegmator wypełniony szklanymi heliskami (tab. 12.17).

† Aparatura nie może zawierać elementów wykonanych z miedzi lub jej stopów ze względu na korodujące działanie amoniaku.

†† Chlorek amonowy zapobiega ubocznej reakcji powstawania amin drugorzędowych.

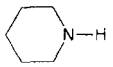
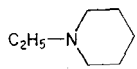
12.8.9. Otrzymywanie amin wobec borowodorku sodowego [64]

aldehyd (keton) + amina pierwszo- (drugorzędowa) $\xrightarrow[CH_3COONa.\ H_2O]{NaBH_4,\ CH_3COOH}$ → amina drugo- (trzeciorzędowa)

W kolbie okrągłodennej o poj. 100 cm^3, z mieszadłem magnetycznym, umieszcza się 1,0 cm^3 aminy (tab. 12.18), 2.7 g trójwodnego octanu sodowego, 8,4 cm^3 lodowatego kwasu octowego, 5 cm^3 związku karbonylowego, 25 cm^3 wody i, jeśli całość nie jest homogeniczna, niezbędną ilość etanolu. Po oziębieniu zawartości kolby do temp. 0°C, mieszając, dodaje się, porcjami po 30 mg, sproszkowany borowodorek sodowy (w sumie 2 g borowodorku w ciągu 10 min). Po zakończeniu reakcji mieszaninę alkalizuje się, ekstrahuje eterem, połączone ekstrakty przemywa się wodą, osusza i sączy. Produkt wyodrębnia się przez oddestylowanie eteru lub przez wytrącenie chlorowodorku, przepuszczając suchy chlorowodór przez eterowy roztwór aminy (tab. 12.18).

Tabela 12.18

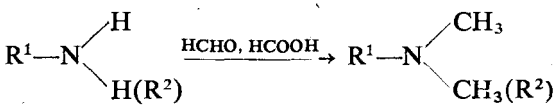
Przykłady redukcyjnego alkilowania wobec borowodorku sodowego

Substraty		Produkt		
		wzór	t. t. pochodnej aminy [°C]	wyd. [%]
CH_3COCH_3 *1*	$CH_3(CH_2)_3NH_2$ *2*	$(CH_3)_2CH—NH—(CH_2)_3CH_3$ *3*	197–198 (chlorowodorek)	63†
CH_3COCH_3 *4*	$C_6H_5NH_2$ *5*	$(CH_3)_2CH—NH—C_6H_5$ *6*	62–65 (benzamid)	91
C_6H_5CHO *7*	$C_6H_5NH_2$ *8*	$C_6H_5CH_2—NH—C_6H_5$ *9*	106–107 (benzamid)	83††
CH_3CHO *10*	 *11*	 *12*	225–227 (chlorowodorek — pomiar w kapilarze próżniowej)	53†

† W postaci chlorowodorku.

†† Borowodorek sodowy dodaje się w ciągu 30 min; po 15 min reakcji dodaje się nową porcję acetaldehydu (5 cm^3).

12.8.10. Otrzymywanie trzeciorzędowych amin w wyniku redukcyjnego metylowania formaldehydem wobec kwasu mrówkowego [65]

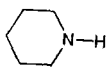
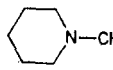


W kolbie okrągłodennej o poj. 2 dm^3 umieszcza się 5 moli cząsteczek kwasu mrówkowego (w postaci 80–90%-owego wodnego roztworu HCOOH) i 2,2 mola cząsteczek formalde-

hydu (w postaci 35%-owej formaliny). W trakcie oziębiania roztworu wodą z lodem dodaje się, wstrząsając kolbą, 1 mol cząsteczek aminy pierwszorzędowej (lub 2 mole cząsteczek aminy drugorzędowej), a następnie ogrzewa na łaźni wodnej. Na początku wydzielanie dwutlenku węgla przebiega bardzo intensywnie, potem wyraźnie zmniejsza się. Po 8–12 h ogrzewania dodaje się ostrożnie nieco więcej niż 1 mol cząsteczek lub odpowiednio 2 mole cząsteczek stężonego kwasu solnego (w przeliczeniu na chlorowodór) i oddestylowuje nadmiar formaldehydu i kwasu mrówkowego pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały

Tabela 12.19

Przykłady otrzymywania amin trzeciorzędowych w wyniku redukcyjnego metylowania formaldehydem wobec kwasu mrówkowego

Substrat	Produkt	
	wzór	t. wrz. [°C]
$CH_3(CH_2)_3NH_2$ *1*	$CH_3(CH_2)_3N(CH_3)_2$ *2*	94
$C_6H_5CH_2NH_2$ *3*	$C_6H_5CH_2N(CH_3)_2$ *4*	176–180
 *5*	 *6*	106

bezbarwny roztwór rozcieńcza się wodą, ostrożnie alkalizuje 25%-owym roztworem wodorotlenku sodowego i poddaje destylacji z parą wodną. Destylat nasyca się stałym wodorotlenkiem potasowym i po oziębieniu oddziela warstwę organiczną, którą osusza się stałym wodorotlenkiem potasowym. Po odsączeniu środka suszącego ciecz poddaje się destylacji znad niewielkiej ilości metalicznego sodu lub wodorku wapniowego. Trzeciorzędowe aminy otrzymuje się z wydajnością rzędu 80% (tab. 12.19).

Bibliografia

1. Henze H. R., Allen B. B., Leslie W. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 87 (1943).
2. Burckhalter J. H., Short J. H., *J. Org. Chem.*, **23**, 1281 (1958).
3. Short W. F., Watt J. S., *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2293.
4. Gilman H., Kirley J., Kinney C., *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2252 (1929).
5. Huet F., *Bull, soc. chim. France*, **1964**, 952.
6. Grammaticakis P., *Compt. rend.*, **210**, 716 (194).
7. Kissman H. M., Tarbell D. S., Williams J., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2959 (1953).
8. Carlin R., Smith L., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2007 (1947).
9. Allinger G., Smith G., Carr E., Stevens H., *J. Org. Chem.*, **14**, 962 (1949).
10. Pickard P. L., Tolbert T. L., *J. Org. Chem.*, **26**, 4486 (1961).
11. Pohland A., Sullivan H. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5898 (1953).

12. Shriner R. L., Turner T. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 1267 (1930).
13. Case F. H., Maerker G., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4920 (1953).
14. Šrogl J., Janda M., Stibor I., *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, **35**, 3478 (1970).
15. Buechler C. A., Pearson D. E., „Survey of organic syntheses", Wiley, 1970, str. 717.
16. Campbell K. N., Helbing C. H., Florkowski M. P., Campbell B. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3868 (1948).
17. Leonhard N., Lcubner G., Burk E., *J. Org. Chem.*, **15**, 979 (1950).
18. Kulp S. S., *Can. J. Chem.*, **45**, 1981 (1967).
19. McElvain S. M., Venerable J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1661 (1950).
20. Buechler C. A., Pearson D. E., „Survey of organic syntheses", Wiley, 1970, str. 958.
21. Buechler C. A., Pearson D. E., „Survey of organic syntheses", Wiley, 1970, str. 671.
22. Fisher H. P., Grob G. A., Renk E., *Helv. Chim. Acta*, **45**, 2539 (1962).
23. Wenner W., *J. Org. Chem.*, **15**, 548 (1959).
24. Snyder H. R., Elston C. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3039 (1954).
25. James F. L., Bryan W. H., *J. Org. Chem.*, **23**, 1225 (1958).
26. De Wolfe R. H., *Synthesis*, **1974**, 153.
27. De Wolfe R. H., Augustine F. A., *J. Org. Chem.*, **30**, 699 (1965).
28. McElvain S. M., Nelson J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1825 (1942).
29. Tolland W. G., Ferstanding L. L., *J. Org. Chem.*, **23**, 1350 (1958).
30. Cook A. H., Jones D. G., *J. Chem. Soc.*, **1941**, 278.
31. Grundmann C., *Chem. Ber.*, **97**, 3262 (1964).
32. Galinowski F., Kainz G., *Monatsh. Chem.*, **77**, 137 (1947).
33. *Syntezy geterocykliczeskich sojedinienij*, **9**, 71 (1972).
34. Noller C. R., *Org. Syn.*, Coll. Vol. **2**, 586 (1943).
35. *Syntezy geterocykliczeskich sojedinienij*, **5**, 64 (1960).
36. Wallace J. G., „Hydrogen peroxide in organic chemistry", E. I. DuPont Co., 1962, str. 42.
37. Berther C., *Chem., Ber.*, **92**, 2616 (1959).
38. Krimen L. J., Cota D. J., *Org. Reactions*, **11**, 213 (1969).
39. Ritter J. J., Kalish J., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 4048 (1948).
40. Will J. J., Steadman T. R., Godfrey J. J., *J. Org. Chem.*, **29**, 2780 (1964).
41. Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1**, 8 (1962).
42. Buechler C. A., Pearson D. E., „Survey of organic syntheses", Wiley, 1970, str. 956.
43. Van Es T., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1564.
44. Findlay J. A., Tang C. S., *Can. J. Chem.*, **45**, 1014 (1967).
45. Rapoport H., Nilsson W., *J. Org., Chem.*, **27**, 629 (1962).
46. Brieger G., Nestrick T. J., *Chem. Rev.*, **74**, 567 (1974).
47. Brown H. C., Garg C. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1085 (1964).
48. Mosetting E., *Org. Reactions*, **8**, 246 (1954).
49. Stephen H., *J. Chem. Soc.*, **1925** (127), 1874.
50. Shemiakin M. M., *Zh. Obshch. Khim.*, **28**, 952 (1958).
51. Todd D., *Org. Reactions*, 4, 378 (1948).
52. Gould F. E., Johnson G. S., Ferris A. F., *J. Org. Chem.*, **25**, 1658 (1960).
53. Ferris A, F., Johnson G. S., Gould F. E., Tange H. S., *J. Org. Chem.*, **25**, 1302 (1960).
54. Van Es T., Staskun B., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5775.
55. Kindler K., Lührs K., *Chem. Ber.*, **99**, 227 (1966).
56. *Syntezy geterocykliczeskich sojedinienij*, **7**, 12 (1966).
57. Nystrom R. F., Brown W. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3738 (1948).
58. Vita G., Buchner G., *Chem. Ber.*, **99**, 3387 (1966).
59. Finholt A. E., Anderson C. D., Agre C. L., *J. Org. Chem.*, **18**, 1338 (1953).
60. Suter C. M., Moffett E. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 487 (1934).
61. Stephen T., Stephen H., *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4695.
62. Gardner P. D., Rand L., Haynes G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3425 (1956).

63. Alexander E. R., Misegades A. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1315 (1948).
64. Schellenberg K. A., *J. Org. Chem.*, **28**, 3259 (1963).
65. Clarke H. T., Gillespie H. B., Weisshaus S. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4571 (1933).

Literatura uzupełniająca

1. Patai S., „Chemistry of the Carbon–Nitrogen Double Bond", Interscience, London 1970.
2. Zilberman E. N., „Reakcji nitrilow", Moskwa 1972.
3. House H. O., „Nowoczesne reakcje syntezy organicznej", PWN, Warszawa 1979.
4. March A. J., „Chemia organiczna. Reakcje, mechanizmy, budowa", WNT, Warszawa 1975.

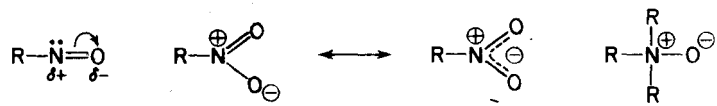
Rozdział 13

WIĄZANIE AZOT—TLEN

13.1. Reaktywność wiązania azot–tlen 674
13.2. Reakcje nitrozopochodnych ze związkami zawierającymi aktywne ugrupowanie metylenowe 676 13.2.1. Otrzymywanie aldehydu 2,4-dinitrobenzoesowego 676
13.3. Redukcja związków nitrowych i nitrozowych do amin pierwszorzędowych 676 13.3.1 Otrzymywanie chloroanilin w wyniku redukcji chloronitrobenzenów wodorem na niklu Raneya 678. 13.3.2. Redukcja nitrozwiązków stopem Raneya w kwasie mrówkowym 678. 13.3.3. Otrzymywanie amin w wyniku redukcji związków nitrowych (nitrozowych) borowodorkiem sodowym wobec palladu 680. 13.3.4. Otrzymywanie amin w wyniku redukcji związków nitrowych cykloheksenem wobec czerni palladowej 681. 13.3.5. Otrzymywanie amin w wyniku redukcji nitrozwiązków aromatycznych żelazem w metanolu wobec kwasu solnego 682
13.4. Redukcja wiązań azot–tlen związkami fosforoorganicznymi 684 13.4.1. Otrzymywanie karbazolu 684. 13.4.2. Redukcja N-tlenków trzeciorzędowych amin trifenylofosfiną 685
Bibliografia 686 **Literatura uzupełniająca 686**

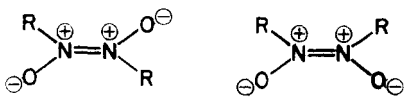
13.1. REAKTYWNOŚĆ WIĄZANIA AZOT-TLEN

Przykładami związków organicznych zawierających wiązania azot–tlen są pochodne nitrozowe (A), nitrowe (B, B') oraz N-tlenki amin (C):



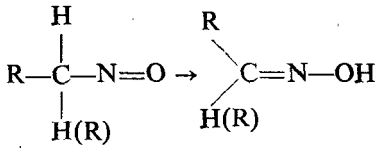
(A) (B) (B') (C)

Polarny charakter wiązania nitrozowego wynika z różnicy elektroujemności atomów tlenu i azotu. W pochodnych nitrowych i N-tlenkach para elektronów z atomu azotu jest spolaryzowana w kierunku tlenu, co powoduje rozdzielenie ładunków na obu heteroatomach. Zapis (B') precyzyjniej oddaje rozkład ładunków w grupie nitrowej, w porównaniu z wzorem (B). Obecność wolnej pary elektronowej na atomie azotu w grupie nitrozowej wyjaśnia szereg różnic w zachowaniu się związków o budowie A, B i C. Nitrozozwiązki, w przeciwieństwie do pozostałych, łatwo ulegają dimeryzacji z utworzeniem dwóch izomerów geometrycznych:

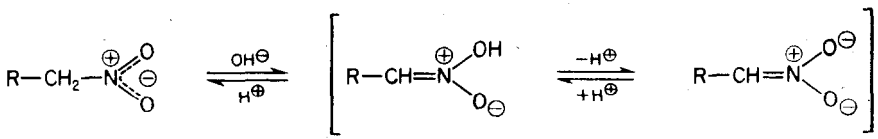


trans-dimer *cis*-dimer

Dimeryzacji najłatwiej ulegają trzeciorzędowe związki nitrozowe. Izomeryzacja pierwszo- i drugorzędowych związków nitrozowych prowadzi głównie do powstawania oksymów:

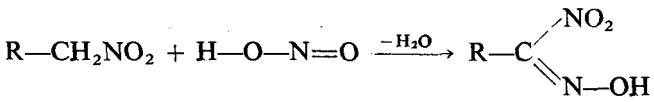


Analogiczne przemiany nitrozwiązków przebiegają tylko w niektórych przypadkach. W środowisku zasadowym występuje zjawisko tautomeryzacji kwas/zasada pierwszo- i drugorzędowych pochodnych do kwasów nitronowych:

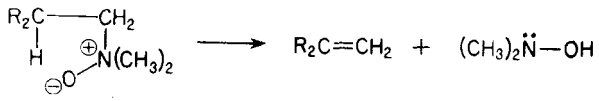


nitrozwiązek — kwas nitronowy (postać-*aci*) — anion kwasu nitronowego

Aktywacja atomów wodoru, związanych z atomem węgla w położeniu α względem grupy NO_2, stwarza możliwość wykorzystywania związków nitrowych jako źródła karboanionów, generowanych pod wpływem czynnika nukleofilowego. Natomiast związki nitrozowe łatwo wchodzą w reakcje z aktywnymi ugrupowaniami typu metylenowego, wykazując w ten sposób podobieństwo do aldehydów i ketonów. Charakterystycznym przykładem zachowania się obu typów związków może być fakt powstawania kwasu nitrolowego w reakcji pierwszorzędowego nitrozwiązku z ugrupowaniem nitrozowym, pochodzącym z kwasu azotawego:



N-tlenki amin są związkami względnie trwałymi, gdy podstawniki przy atomie azotu nie są atomami wodoru. W przeciwnym razie zachodzi izomeryzacja do pochodnych hydroksyloaminy. N-tlenki trzeciorzędowych amin, zawierające podstawniki alkilowe, mogą ulegać β-eliminacji, na skutek nukleofilowego oddziaływania atomu tlenu:



Przemiana ma podobny charakter jak eliminacja Hofmanna czwartorzędowych wodorotlenków amoniowych i znana jest jako *reakcja Cope'a.*

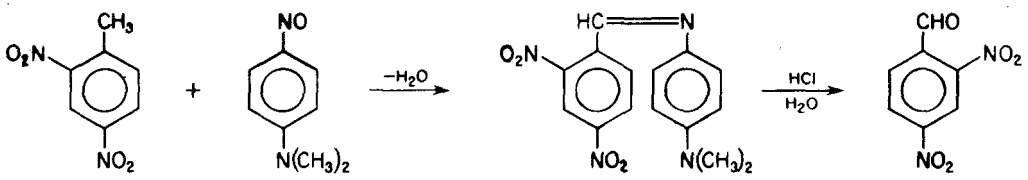
Związki posiadające wiązania azot–tlen znajdują w praktyce laboratoryjnej szerokie zastosowanie do otrzymywania amin. Aminy pierwszorzędowe są końcowymi produktami procesu redukcji związków nitrowych i nitrozowych. Pośrednio tworzące się układy azotowe można wyodrębnić dobierając odpowiednie odczynniki redukujące i środowisko reakcji.

13.2. REAKCJE NITROZOPOCHODNYCH ZE ZWIĄZKAMI ZAWIERAJĄCYMI AKTYWNE UGRUPOWANIE METYLENOWE

Ugrupowania metylenowe aktywowane obecnością podstawników elektronoakceptorowych atakują wiązania nitrozowe, w wyniku czego otrzymuje się produkty kondensacji zawierające wiązanie C=N. Układy takie łatwo hydrolizują do pochodnych karbonylowych. Komponentami metylenowymi w reakcji mogą być związki typu cyjanooctanu etylu, pochodnych β-dikarbonylowych, jodków 1-metylo-2- lub 4-pikoliniowych itp. Substratem zawierającym ugrupowanie nitrozowe jest zwykle jeden z łatwo dostępnych nitrozowych związków aromatycznych, kwas azotawy lub jego estry.

W wyniku działania *p*-nitrozo-N,N-dimetyloaniliny na 2,4-dinitrotoluen uzyskuje się benzylidenowy półprodukt, który po hydrolizie daje aldehyd 2,4-dinitrobenzoesowy.

13.2.1. Otrzymywanie aldehydu 2,4-dinitrobenzoesowego [1]

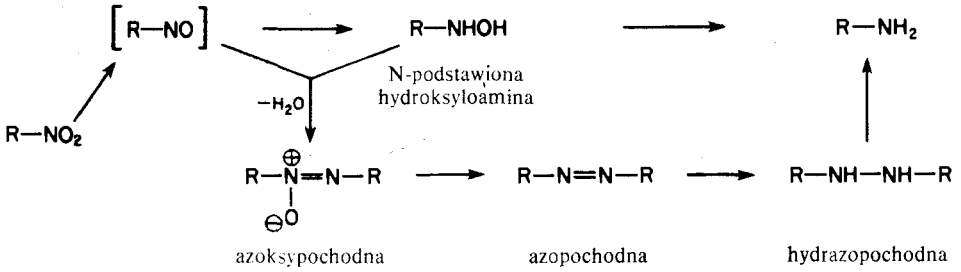


Roztwór 30 g (0,165 mola) 2,4-dinitrotoluenu, 26,5 g (0,177 mola) *p*-nitrozo-N,N-dimetyloaniliny i 3 g bezwodnego węglanu potasowego w 150 cm^3 etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, utrzymując stan wrzenia przez 5 h. Po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad, przemywa gorącą wodą i suszy. Surową *p*-N,N-dimetyloamino-N-(2,4-dinitrobenzylideno)anilinę otrzymuje się z wydajnością 76% (25,2 g). Do surowego produktu dodaje się rozcieńczony kwas solny (30 cm^3 stęż. HCl w 30 cm^3 wody) i ogrzewa we wrzeniu w ciągu 3–5 min, energicznie wstrząsając. Po ochłodzeniu zlewa się warstwę wodną, a osad ponownie ogrzewa do wrzenia z niewielką ilością rozcieńczonego kwasu solnego. Po oziębieniu osad odsącza się, przemywa wodą i suszy. Krystalizację surowego związku z ligroiny (frakcja benzyny o t. wrz. 90–110°C) przeprowadza się w ten sposób, aby temperatura mieszaniny nie spowodowała stopienia się osadu. Aldehyd 2,4-dinitrobenzoesowy w postaci jasnobrązowych igieł (t.t. 71°C) otrzymuje się z wydajnością 74% (13,5 g).

13.3. REDUKCJA ZWIĄZKÓW NITROWYCH I NITROZOWYCH DO AMIN PIERWSZORZĘDOWYCH

Redukcja nitrozwiązków dowolną metodą prowadzi w pierwszym etapie do utworzenia pochodnej nitrozowej, która ulega zwykle szybciej redukcji do N-podstawionej pochodnej hydroksyloaminy niż substrat. Z tego względu redukcja nitrozwiązków zazwyczaj nie stanowi preparatywnej metody otrzymywania nitrozopochodnych. Dobierając odpowiedni

środek redukujący i środowisko, reakcję można zatrzymać na etapie N-podstawionej hydroksyloaminy. W zależności od warunków prowadzenia reakcji procesy wtórnych redukcji mogą przebiegać dwukierunkowo ([1] — literatura uzupełniająca):



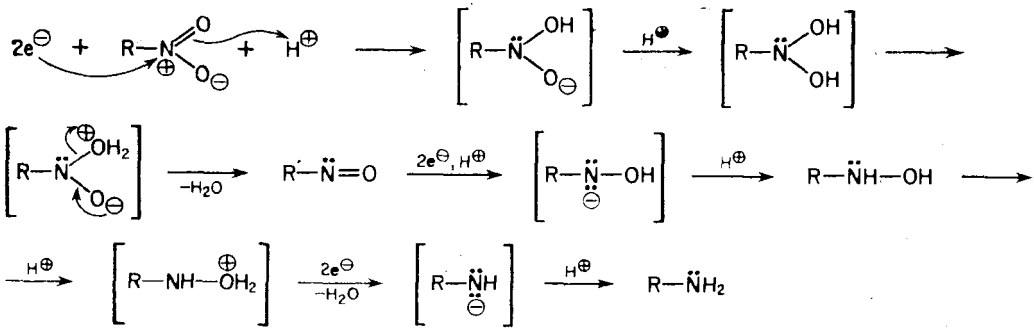
Ostatecznym produktem przemian jest amina pierwszorzędowa. Redukcję związków nitrowych i nitrozowych do amin pierwszorzędowych przeprowadza się wieloma metodami, stosując np. wysokociśnieniowe uwodornienie katalityczne na niklu Raneya **13.3.1**, redukcję stopem Raneya w kwasie mrówkowym czy borowodorkiem sodowym wobec palladu na węglu aktywnym, czy cykloheksenem wobec palladu, czy też żelazem w kwasie solnym.

Katalityczne działanie niklu Raneya jest szeroko wykorzystywane w reakcji redukcji. W niektórych przypadkach celowe jest stosowanie zamiast niklu — stopu glinowo-niklowego (stopu Raneya). Stop ten reagując z roztworem kwasu mrówkowego lub octowego wydziela wodór, który, aktywowany wytwarzającym się równocześnie katalizatorem niklowym, może być reduktorem grupy nitrowej do aminowej. Sposób prowadzenia reakcji jest podobny do redukcji nitryli do aldehydów (patrz **12.8.2**). Podane tam uwagi i ograniczenia stosują się również do redukcji związków nitrowych. W wyniku redukcji w kwasie mrówkowym otrzymuje się aminy w postaci formamidów **13.3.2.** W celu wydzielenia wolnych zasad amidy należy poddać hydrolizie.

Aromatyczne nitro- i nitrozozwiązki nie ulegają redukcji borowodorkiem sodowym w wodzie lub alkoholu. Można je jednak zredukować do amin, jeśli w środowisku reakcji jest obecny katalizator palladowy osadzony na węglu aktywnym. Redukcję przeprowadza się w wodnym roztworze wodorotlenku sodowego lub w mieszaninie metanol–woda **13.3.3.**

W niektórych reakcjach związków nitrowych, prowadzonych w obecności katalizatorów, podobnie jak w przypadku nitryli (patrz **12.8.3**), grupa nitrowa ulega redukcji do grupy aminowej. Ma to miejsce wtedy, gdy możliwe jest przeniesienie wodoru od donora (zwykle cykloalkenu) do substratu, przy współudziale katalizatora. Donor wodoru jednocześnie ulega aromatyzacji. Dla nitrozwiązków korzystnym reduktorem jest układ cykloheksen–pallad **13.3.4.**

Redukcja związków nitrowych aktywnym metalem (żelazem, cynkiem, cyną) w środowisku kwaśnym polega na kolejnych przeniesieniach elektronów z powierzchni metalu do atomu azotu grupy nitrowej, a następnie, do powstających w wyniku protonowania kwasem, nitrozopochodnej i N-podstawionej hydroksyloaminy. Końcowym produktem reakcji jest amina pierwszorzędowa. Poniżej przedstawiono etapy redukcji wiązań wielokrotnych w innych układach, np. sód lub lit w rozpuszczalnikach protonowych, takich jak alkohole lub aminy.



Procedura otrzymywania amin z nitrozwiązków, oparta na działaniu opiłków żelaza w alkoholu, wymaga niezmiernie małych ilości kwasu solnego w stosunku do ilości substratu, co ułatwia późniejsze wyodrębnienie produktu, występującego głównie w postaci wolnej zasady **13.3.5.** Niewielką ilość aminy związanej w chlorowodorku uwalnia się wodorotlenkiem sodowym. Donorem protonów w procesie redukcji jest nie tylko kwas, lecz także alkohol i woda, powstająca w poszczególnych etapach reakcji. Również czynnikiem redukującym nie jest wyłącznie żelazo, lecz chlorek żelazawy, tworzący się w reakcji: $2\ FeCl_3 + Fe \rightarrow 3\ FeCl_2$.

13.3.1. Otrzymywanie chloroanilin w wyniku redukcji chloronitrobenzenów wodorem na niklu Raneya [2]

W autoklawie o poj. 900 cm^3 umieszcza się 300 g technicznego chloronitrozwiązku (tab. 13.1), 400 cm^3 etanolu i 15 g niklu Raneya. Po doprowadzeniu ciśnienia wodoru do $9{,}8 \cdot 10^4$ hPa włącza się mieszadło i ogrzewanie. W temperaturze 50°C szybkość pochłaniania wodoru jest wystarczająca. Wyłącza się ogrzewanie i reguluje nadciśnienie wodoru tak, aby jego wartość nie spadała poniżej $2 \cdot 10^4$ hPa, a temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekraczała 100°C. Po pochłonięciu teoretycznej ilości wodoru, autoklaw pozostawia się do ostygnięcia. Po rozładowaniu autoklawu katalizator odsącza się, przemywa etanolem†, z przesączu oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność otrzymanych chloroanilin wynosi ponad 90%.

13.3.2. Redukcja nitrozwiązków stopem Raneya w kwasie mrówkowym [3]

$$Ar{-}NO_2 \xrightarrow[75\%\text{-owy HCOOH}]{\text{stop Raneya}} Ar{-}NH{-}CHO$$

Mieszaninę 1 g nitrozwiązku (tab. 13.2), 1–1,5 g stopu Raneya (Ni:Al = 50:50), 15 cm^3 75%-owego (obj.) kwasu mrówkowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia

† Z uwagi na możliwość samozapłonu katalizatora, nie wolno dopuścić do odparowania alkoholu z powierzchni niklu. Katalizator przechowywany pod warstwą etanolu może być kilkakrotnie stosowany w tej reakcji.

Tabela 13.1

Otrzymywanie chloroanilin

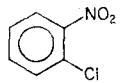
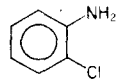
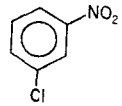
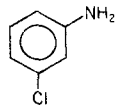
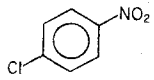
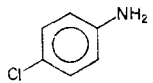
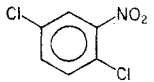
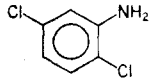
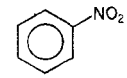
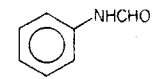
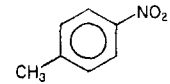
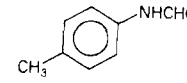
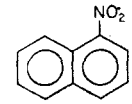
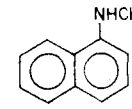
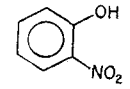
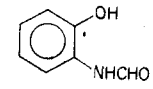
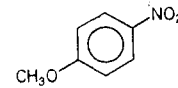
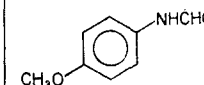
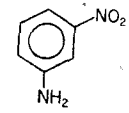
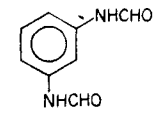
Substrat	Produkt	
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]
 1	 2	95–100/11
 3	 4	95–100/12
 5	 6	100–109/11 t. t. 70–71°C
 7	 8	120–125/13 t.t. 49–50°C

Tabela 13.2

Redukcja nitrozwiązków stopem Raneya

Substrat	Produkt		
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]
 1	 2	47	86
 3	 4	53	80
 5	 6	139	90
 7	 8	129	50
 9	 10	81	70
 11	 12	155	100

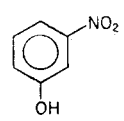
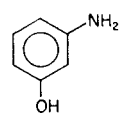
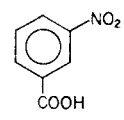
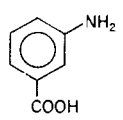
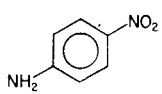
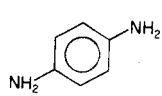
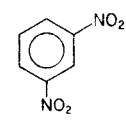
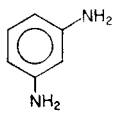
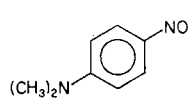
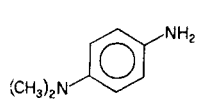
w ciągu 1 h. Po odsączeniu i przemyciu katalizatora przesącz rozcieńcza się wodą i ekstrahuje chloroformem. Połączone ekstrakty przemywa się nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, osusza bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik, otrzymując surowe N-podstawione formamidy.

13.3.3. Otrzymywanie amin w wyniku redukcji związków nitrowych (nitrozowych) borowodorkiem sodowym wobec palladu [4]

$$Ar—NO_2(NO) \xrightarrow[10\%\text{-owy Pd/C}]{NaBH_4} Ar—NH_2$$

Tabela 13.3

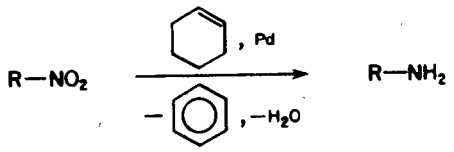
Redukcja nitro- i nitrozozwiązków borowodorkiem sodowym

Substrat	Produkt			
	wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]	t. t. pochodnej benzoilowej [°C]
 *1*	 *2*	123	61†	173–174
 *3*	 *4*	173	52	—
 *5*	 *6*	141	71†	300
 *7*	 *8*	64	81†	241
 *9*	 *10*	41	93†	226

† Wydajność produktu w postaci pochodnej benzoilowej.

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej we wkraplacz i rurkę do wprowadzania gazu sięgającą prawie do dna naczynia, umieszcza się 50 mg 10%-owego palladu na węglu i 10 cm^3 wody. Przepuszczając powolny strumień azotu przez zawiesinę katalizatora, dodaje się roztwór 0,02 mola cząsteczek borowodorku sodowego w 15 cm^3 wody†. Następnie wkrapla się w ciągu 5 min roztwór 0,01 mola cząsteczek odpowiedniego związku nitrowego (nitrozowego) w 50 cm^3 roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 2 mol/dm^3††. Po wkropleniu całość pozostawia się na 10 min w temperaturze pokojowej, kończy przepuszczanie azotu i odsącza katalizator. Przesącz ostrożnie neutralizuje się przez wkraplanie rozcieńczonego kwasu. Na początku wydziela się wodór, powstający w wyniku rozkładu nadmiaru reduktora. (**Uwaga!** Neutralizację należy wykonać z dala od ognia.) Produkt ekstrahuje się kilkakrotnie eterem, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje rozpuszczalnik. Aminę poddaje się krystalizacji lub przeprowadza w pochodną benzoilową (tab. 13.3) (patrz **2.9.3**).

13.3.4. Otrzymywanie amin w wyniku redukcji związków nitrowych cykloheksenem wobec czerni palladowej [5]



Mieszaninę 2,5 g czystego nitrozwiązku, bezwodnego cykloheksenu††† i czerni palladowej, w ilościach podanych w tab. 13.4, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku–kilkudziesięciu godzin, utrzymując stan intensywnego wrzenia. Zaleca się kontrolowanie przebiegu reakcji, stosując metodę chromatografii cienkowarstwowej. Po ochłodzeniu odsącza się katalizator, przemywa niewielką ilością rozpuszczalnika, a przesącz poddaje destylacji z wrzącej łaźni wodnej. Destylat odbiera się do momentu, aż wszystkie łatwo lotne składniki zostaną usunięte. Pozostałość rozpuszcza się w dostatecznej ilości eteru, osusza bezwodnym siarczanem magnezowym i odsącza środek suszący. Roztwór eterowy nasyca się suchym chlorowodorem, a wytrącony chlorek amoniowy przemywa się bezwodnym eterem i suszy. Wolne aminy wydziela się z soli roztworem zasady i następnie ekstrahuje.

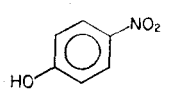
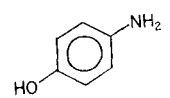
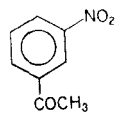
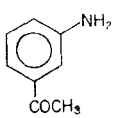
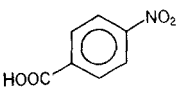
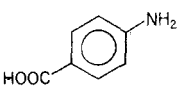
† Ze względu na nietrwałość roztworu borowodorku sodowego, przygotowuje się go bezpośrednio przed rozpoczęciem reakcji, rozpuszczając rozdrobniony reduktor w ochłodzonej wodzie. Taka kolejność mieszania reagentów zabezpiecza przed zapalaniem się wodoru!

†† Jeśli substrat jest nierozpuszczalny, to zamiast roztworu zasady stosuje się metanol.

††† Cykloheksen należy uprzednio oczyścić przez destylację znad niewielkiej ilości sodu.

Tabela 13.4

Redukcja nitrozwiązków cykloheksenem

Substrat	Ilość cykloheksenu [cm³]	Ilość rozpuszczalnika [cm³]	Ilość katalizatora [mg]	Czas ogrzewania [h]	Produkt		
					wzór	t. t. [°C]	wyd. [%]†
 *1*	5	25 (tetrahydrofuran)	50	9	 *2*	184	51
 *3*	4	50 (etanol)	15	48	 *4*	97	75
 *5*	4	50 (etanol)	60	17	 *6*	187	96
$CH_3(CH_2)_2NO_2$ *7*	8	45 (eter dietylowy)	45	72	$CH_3(CH_2)_2NH_2$ *8*	t. wrz. 48°C	55

† Wydajność produktu w postaci chlorowodorku.

13.3.5. Otrzymywanie amin w wyniku redukcji nitrozwiązków aromatycznych żelazem w metanolu wobec kwasu solnego [6]

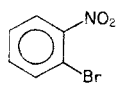
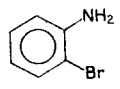
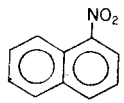
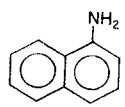
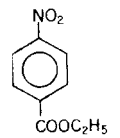
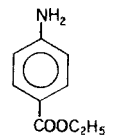
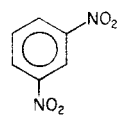
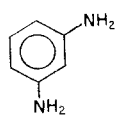
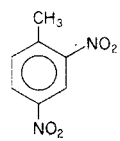
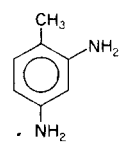
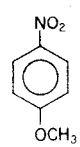
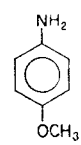
$$Ar—NO_2 \xrightarrow[CH_3OH]{Fe,\ HCl} Ar—NH_2$$

W kolbie dwuszyjnej o poj. 1 dm³, zaopatrzonej w mieszadło i sprawną chłodnicę zwrotną, umieszcza się 1 mol cząsteczek nitrozwiązku (tab. 13.5), 400 cm³ metanolu lub etanolu, 10 cm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewa do wrzenia. Do intensywnie wrzącego roztworu dodaje się przez chłodnicę, co 5 min, porcję 40–50 g opiłków żelaza (w sumie 170 g na każdą grupę nitrową substratu). Po dodaniu kolejnej porcji opiłków, ich pozostałości zmywa się z wnętrza chłodnicy niewielką ilością alkoholu (w sumie 100 cm³). Mieszaninę początkowo należy utrzymywać w stanie intensywnego wrzenia, aby zapobiec tworzeniu się grudek opiłków żelaza. Następnie całość ogrzewa się we wrzeniu dodatkowo 2 h, po czym wyodrębnia produkt, stosując jedną z podanych metod.

Metoda A. Mieszaninę alkalizuje się 10 g wodorotlenku sodowego i poddaje destylacji z parą wodną, odbierając alkohol a następnie frakcję zawierającą produkt. Po wyekstrahowaniu benzenem lub eterem, aminę oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.

Tabela 13.5

Redukcja nitrozwiązków żelazem

Substrat	Produkt†		
	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
 *1*	 *2*	229 t. t. 32°C	82
 *3*	 *4*	160/16 t. t. 50°C	90
 *5*	 *6*	t. t. 90°C	80
 *7*	 *8*	280–284 t. t. 64°C	82
 *9*	 *10*	149/11 t. t. 99°C	85
 *11*	 *12*	127/11 t. t. 57°C	78

† *o*-Bromoanilinę wyodrębnia się metodą A, pozostałe produkty przeprowadza się w chlorowodorki metodą B.

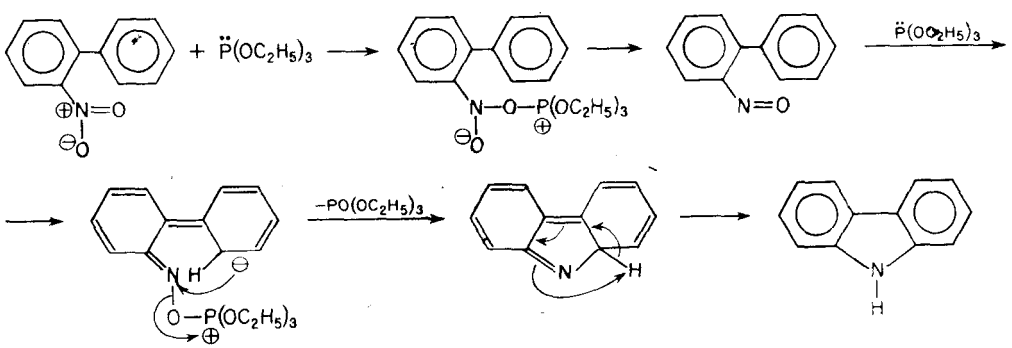
Metoda B. Mieszaninę zadaje się alkoholowym roztworem wodorotlenku sodowego, zawierającym równomolową ilość zasady w stosunku do użytego w reakcji kwasu solnego†. Po odsączeniu soli żelaza osad przemywa się alkoholem. Z przesączu oddestylowuje się większość rozpuszczalnika, po czym wytrąca chlorek amoniowy przez dodanie stężonego kwasu solnego. Jeśli chlorek jest łatwo rozpuszczalny w kwasie, to lepiej nasycić zatężony roztwór aminy suchym chlorowodorem, a następnie wytrącić sól przez dodanie eteru. Wolne aminy wydziela się przez ekstrakcję zalkalizowanego roztworu soli i po oddestylowaniu rozpuszczalnika oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizację.

13.4. REDUKCJA WIĄZAŃ AZOT–TLEN ZWIĄZKAMI FOSFOROORGANICZNYMI

Wobec niektórych prostych pochodnych fosforoorganicznych, np. fosforynu trietylu, związki nitrowe redukują się zgodnie z równaniem podanym w **13.4.1.** Interesującym zastosowaniem tego odczynnika jest redukcyjna cyklizacja związków nitrowych a także nitrozowych, prowadząca do azotowych związków heterocyklicznych. Nitrobenzen z nadmiarem fosforynu trietylu tworzy azobenzen.

Do usuwania atomu tlenu z N-tlenków trzeciorzędowych amin często stosuje się trifenylofosfinę **13.4.2.**

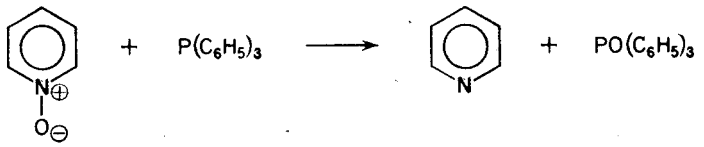
13.4.1. Otrzymywanie karbazolu [7]



Mieszaninę 4,0 g (0,02 mola) 2-nitrobifenylu i 13,3 g (0,08 mola) fosforynu trietylu ogrzewa się do wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 9 h. Wytworzony czerwony roztwór poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, odbierając dwie frakcje: fosforynu trietylu (t. wrz. 41°C/27 Pa) i fosforanu trietylu (t. wrz. 51°C/27 Pa). Stałą pozostałość rozpuszcza się w gorącym acetonie, po czym odparowuje, otrzymując jasnożółty osad. Osad wytrząsa się z eterem naftowym (t. wrz. 60–80°C), sączy i suszy. Karbazol (t.t. 247–248°C) otrzymuje się z wydajnością 82% (2,8 g).

† Przy skali preparatu poniżej 0,5 mola cząsteczek zaleca się stosować stałą ilość kwasu solnego (5 cm^3).

13.4.2. Redukcja N-tlenków trzeciorzędowych amin trifenylofosfiną [8]

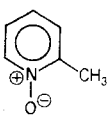
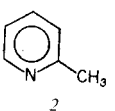
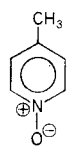
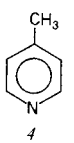
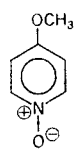
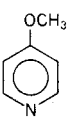
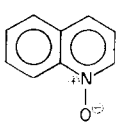
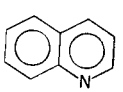


W kolbie destylacyjnej umieszcza się równomolowe ilości (po 0,05 mola cząsteczek) N-tlenku trzeciorzędowej aminy i trifenylofosfiny, i ogrzewa na łaźni Wooda. Zakres temperatur w jakim zachodzi reakcja oraz czas jej trwania podano w tab. 13.6. W tych warunkach lotne produkty (2- i 4-pikoliny) oddestylowują z mieszaniny reakcyjnej. Pozostałość oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny metanol–woda, otrzymując tlenek trifenylofosfiny.

Produkty reakcji N-tlenków 4-metoksypirydyny i chinoliny wyodrębnia się metodą chromatografii kolumnowej w następujący sposób: po ostygnięciu, ciemnozabarwioną

Tabela 13.6

Redukcja N-tlenków trzeciorzędowych amin trifenylofosfiną

Substrat	Temperatura reakcji [°C]	Czas reakcji [min]	Produkt		
			wzór	wyd. [%]	
				aminy	$(C_6H_5)_3PO$
 *1*	275–280	40	 *2*	52	49
 *3*	275–280	40	 *4*	93	30
 *5*	270–275	50	 *6*	62	83
 *7*	270–280	20	 *8*	89	94

mieszaninę rozpuszcza się w minimalnej ilości metanolu, nanosi na kolumnę z tlenkiem glinowym i eluuje, najpierw eterem naftowym (frakcja o t. wrz. 75–90°C), a następnie cykloheksanem. Wolną aminę uzyskuje się po odparowaniu frakcji zawierających pierwszy rozpuszczalnik, a tlenek trifenylofosfiny — po odparowaniu frakcji cykloheksanowych. Produkty oczyszcza się odpowiednio przez destylację i krystalizację.

Bibliografia

1. Bennett G. M., Pratt W.L.C., *J. Chem. Soc.*, **1929**, 1465.
2. Winans G. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 3564 (1939).
3. Van Es T., Staskun B., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5775.
4. Neilson T., Wood H.C.S., Wylie A. G., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 371.
5. Braude E. A., Linstead R. P., Wooldridge K.R.H., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3586.
6. West R. W., *J. Chem. Soc.*, **1925** (127) 494.
7. Cadogan J.I.G., Cameron-Wood M., Mackie R. K., Searle R.J.G. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4831.
8. Howard E., jr, Olszewski W. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1483 (1959).

Literatura uzupełniająca

1. Przykłady otrzymywania szeregu związków pośrednich, powstających w wyniku redukcji nitrobenzenu, zamieszczone są w: A. I. Vogel, „Preparatyka organiczna", WNT, Warszawa 1964, str. 640.
2. Feuer H., „The Chemistry of the Nitro and Nitroso Group", Interscience 1969, cz. 1 i 2.
3. Patai S., „The Chemistry of the Hydrazo, Azo and Azoxy Groups", Interscience 1975, cz. 1 i 2.
4. House H. O., „Nowoczesne reakcje syntezy organicznej", PWN, Warszawa 1979.
5. March A. J., „Chemia organiczna. Reakcje, mechnizmy, budowa", WNT, Warszawa 1975.

Rozdział 14

ZWIĄZKI SIARKOORGANICZNE I FOSFOROORGANICZNE

14. A. ZWIĄZKI SIARKOORGANICZNE 693
14.1. Utlenianie tioli 694 14.1.1. Otrzymywanie disulfidów przez utlenianie tioli 696
14.2. Kwasy sulfinowe i ich pochodne 697 14.2.1. Otrzymywanie kwasów sulfinowych z chlorków sulfonylowych (redukcja cynkiem) 700. 14.2.2. Otrzymywanie kwasów sulfinowych z chlorków sulfonylowych (redukcja siarczynem sodowym) 701. 14.2.3. Otrzymywanie kwasów sulfinowych przy użyciu odczynników Grignarda 701. 14.2.4. Otrzymywanie kwasów sulfinowych przy użyciu związków litoorganicznych 704. 14.2.5. Otrzymywanie chlorków kwasów sulfinowych 704. 14.2.6. Otrzymywanie estrów kwasów sulfinowych 704. 14.2.7. Otrzymywanie amidów kwasów sulfinowych 705
14.3. Kwasy sulfonowe i ich pochodne 705 14.3.1. Otrzymywanie kwasów sulfonowych przez utlenianie tioli lub disulfidów 707. 14.3.2. Otrzymywanie chlorków kwasów sulfonowych 707. 14.3.3. Otrzymywanie estrów kwasów sulfonowych 707. 14.3.4. Otrzymywanie *p*-toluenosulfonianów 710. 14.3.5. Otrzymywanie amidów kwasów sulfonowych 710
14.4. Sulfotlenki i sulfony 711 14.4.1. Otrzymywanie sulfotlenków przez utlenianie sulfidów 712. 14.4.2. Otrzymywanie sulfonów przez utlenianie sulfidów lub sulfotlenków 713
14.5. Sulfotlenki chiralne (synteza asymetryczna) 715 14.5.1. Otrzymywanie sulfotlenków optycznie czynnych 716
14.6. Reakcje cheletropowe z udziałem sulfonów cyklicznych 718 14.6.1. Otrzymywanie metylowych pochodnych 1,1-ditlenku 2,5-dihydrotiofenu 720
14.7. Sole sulfoniowe i oksosulfoniowe 721 14.7.1. Otrzymywanie jodków alkilosulfoniowych 723. 14.7.2. Otrzymywanie jodku trimetylooksosulfoniowego 724. 14.7.3. Otrzymywanie chlorku trimetylooksosulfoniowego 724
14.8. Ylidy siarkowe — zastosowanie w syntezach 724 14.8.1. Otrzymywanie metylidu dimetylooksosulfoniowego z jodku trimetylooksosulfoniowego 727. 14.8.2. Otrzymywanie metylidu dimetylooksosulfoniowego z chlorku trimetylooksosulfoniowego 727. 14.8.3. Otrzymywanie metylidu dimetylosulfoniowego 728
14.9. Grupa sulfonianowa jako grupa opuszczająca 728 14.9.1. Otrzymywanie aksjalnych nienasyconych 3-steroli 731
14.10. Zastosowanie karboanionów α-sulfonylowych w syntezie 731 14.10.1. Otrzymywanie 2-cyjanonorbornanu 733
14. B. ZWIĄZKI FOSFOROORGANICZNE 734
14.11. Kwasy: fosfinawy, fosfonawy i fosforawy 738 14.11.1. Otrzymywanie estrów kwasu fosforawego 740. 14.11.2. Otrzymywanie fosfonianu *di(p-nitro)benzylu* 741. 14.11.3. Otrzymywanie estrów kwasów fosfonowych (reakcja Arbuzowa) 742. 14.11.4. Otrzymywanie jodku metylotrifenoksyfosfoniowego 743. 14.11.5. Otrzymywanie halogenków alkilowych (reakcja Arbuzowa) 743
14.12. Pochodne kwasu fosforowego. Reakcja fosforylowania 745 14.12.1. Otrzymywanie chlorofosfonianu *di(p-nitro)benzylu* 748. 14.12.2. Otrzymywanie mono- i diestrów kwasu ortofosforowego 749. 14.12.3. Otrzymywanie pirofosforanu tetrabenzylu 749. 14.12.4. Selektywne odszczepianie grup benzylowych 749
14.13. Fosfiny. Metody otrzymywania 751 14.13.1. Otrzymywanie tri(1-naftylo)fosfiny metodą Grignarda 753. 14.13.2. Otrzymywanie fenylodichlorofosfiny w reakcji Friedela–Craftsa 754. 14.13.3. Otrzymywanie difenylofosfiny. Redukcja glinowodorkiem litowym 755. 14.13.4. Otrzymywanie fenylofosfiny. Redukcja sodem 755
14.14. Fosfiny. Redukujące właściwości związków trójwiązalnego fosforu 756 14.14.1. Redukcja nadtlenków 757. 14.14.2. Redukcja ozonków. 758. 14.14.3. Stereoselektywne przekształcenie *cis*-1,2-dioli poprzez tionowęglany w związki nienasycone 758
14.15. Tlenki i siarczki fosfin 759 14.15.1. Otrzymywanie tlenku tri(2-cyjanoetylo)fosfiny przez utlenienie nadtlenkiem wodoru w kwasie octowym 760. 14.15.2. Otrzymywanie tlenku difenyloheksylofosfiny przez utlenienie nadtlenkiem wodoru w acetonie 761. 14.15.3. Otrzymywanie tlenku tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny przez utlenienie chlorowodorku fosfiny 761. 14.15.4. Otrzymywanie siarczku tri(2-cyjanoetylo)fosfiny w reakcji z zawiesiną

siarki w benzenie 761. 14.15.5. Otrzymywanie siarczku tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny 762. 14.15.6. Otrzymywanie siarczku trifenylofosfiny 762
14.16. Czwartorzędowe sole fosfoniowe 762 14.16.1. Otrzymywanie bromku metylotrifenylofosfoniowego 766. 14.16.2. Otrzymywanie soli fosfoniowych z mniej reaktywnych halogenków 767. 14.16.3. Otrzymywanie dibromku tetrametyleno-*bis*-(trifenylofosfoniowego) 767. 14.16.4. Otrzymywanie bromku (2-fenoksyetylo)trifenylofosfoniowego 768. 14.16.5. Otrzymywanie bromku winylotrifenylofosfoniowego 768. 14.16.6. Elektroredukcja czwartorzędowych soli fosfoniowych 768. 14.16.7. Otrzymywanie tlenku metylodi(*p*-tolilo)fosfiny 770
14.17. Alkilidenotrifenylofosforany. Reakcja Wittiga 771 14.17.1. Otrzymywanie metylenotrifenylofosforanu 779. 14.17.2. Otrzymywanie (*E*)-1-fenylobutadienu 780. 14.17.3. Otrzymywanie metylenocykloheksanu 781. 14.17.4. Otrzymywanie *o*-diwinylobenzenu 782. 14.17.5. Otrzymywanie (*Z*)- i (*E*)-stilbenu 783. 14.17.6. Otrzymywanie karboetoksymetylenotrifenylofosforanu 783
14.18. Dihalogenofosforany 785 14.18.1. Otrzymywanie dihalogenofosforanów 786. 14.18.2. Otrzymywanie dichlorotrifenoksyfosforanu 786. 14.18.3. Otrzymywanie halogenków z alkoholi i fenoli 788. 14.18.4. Otrzymywanie halogenków z eterów 788
Bibliografia 788

Tradycyjnie reaktywność związków organicznych, w skład których wchodzą heteroatomy, porównuje się i omawia, biorąc pod uwagę przynależność pierwiastków do tej samej grupy układu okresowego. Tak więc, związki fosforoorganiczne porównuje się ze związkami organicznymi azotu, a przy omawianiu związków siarkowych nawiązuje się do ich analogów tlenowych. Takie zestawienie prowadzi zwykle do odnalezienia słabych analogii i dużych różnic. Szczególnie ostro różnice te występują dla zestawienia węgla z krzemem, azotu z fosforem i siarki z tlenem, a także fluoru z chlorem. Przy dalszym przechodzeniu w dół układu okresowego różnice te ulegają złagodzeniu. Natomiast pierwiastki trzeciego okresu, jak krzem, fosfor i siarka, wykazują charakterystyczną specyfikę, przejawiającą się w dużym podobieństwie ich związków między sobą i zróżnicowaniem w odniesieniu do związków zawierających pierwiastki tych samych grup, lecz należących do drugiego okresu. Decydują o tym trzy wspólne cechy atomów Si, P i S:

1. Większy rozmiar atomu niż odpowiednika z drugiego okresu.

2. Możliwość wykorzystania nie zapełnionych orbitali 3*d*, których energia różni się niewiele od energii orbitalu 3*p*.

3. Silniejsze oddziaływanie wzajemne elektronów powłoki wewnętrznej z elektronami powłoki walencyjnej.

Przy tej samej konfiguracji elektronów walencyjnych pierwiastki trzeciego okresu różnią się od analogów okresu drugiego energią tych elektronów, co z kolei rzutuje na ich elektroujemność. Tak więc, chociaż cecha ta w pewnym sensie stanowi o reaktywności nie może być jednak uznana za czynnik wyłącznie decydujący. Zamieszczony w tabeli 14.1 fragment układu okresowego z podanymi wartościami liczbowymi, określającymi elektroujemność wg skali Paulinga wskazuje, że jakkolwiek, np. dla C, S i I, wartości liczbowe są sobie równe, to jednak nie upodabniają się przez to właściwości chemiczne tych związków.

Większy rozmiar atomu jest też przyczyną, dla której pierwiastki trzeciego okresu nie tworzą lub tworzą niechętnie wiązania podwójne typu p_π–p_π. Wśród związków krzemoorganicznych nie spotyka się odpowiedników alkenów, kwasów karboksylowych, estrów, ketonów, aldehydów czy imin, tak jak w chemii związków fosforu nie odnajduje

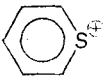
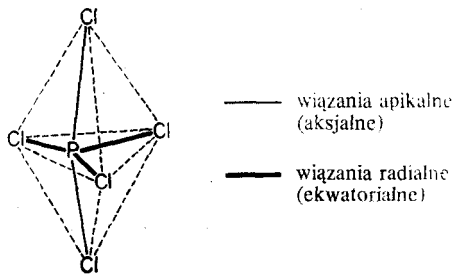
się analogów związków nitro-, nitrozo-, azo-, diazo-, nitryli czy imin. Krzem i fosfor nie tworzą heterocykli typu arenów czy pirydyn. Pod tym względem siarka zachowuje się nieco odmiennie. Wiązanie C=S stanowi odpowiednik wiązania karbonylowego o trwałości znacznie mniejszej, ale już dostatecznej, ażeby można było mówić o tioketonach a także kwasach tiokarboksylowych. Aromatyczny kation  odznacza się znaczną trwałością. Z drugiej strony, wśród związków fosforowych napotyka się takie związki, jak kwasy fosforawy, fosfonawy i fosfinawy oraz ich pochodne, nie mające trwałych odpowiedników azotowych.

Tabela 14.1

Elektronjemność pierwiastków według skali Paulinga

Li 1,0	Be 1,5	B 2,0	C 2,5	N 3,0	O 3,5	F 4,0
Na 0,9	Mg 1,2		Si 1,8	P 2,1	S 2,5	Cl 3,0
			Ge 1,8	As 2,0	Se 2,4	Br 2,8
			Sn 1,8	Sb 1,9	Te 2,1	I 2,5

Możliwość angażowania orbitali *d* powoduje, że atomy pierwiastków trzeciego okresu są zdolne do rozszerzania swojej powłoki walencyjnej i utworzenia kwintetu lub sekstetu par elektronowych. Przykładem są trwałe związki lub jony o budowie PCl_5, PF_3Cl_2, SF_6, $SiF_6^{2\ominus}$, $PF_6^{\ominus}$ lub $PCl_6^{\ominus}$, w których atomy Si, P, S są zhybrydyzowane sp^3d^2 lub sp^3d, co narzuca cząsteczkom budowę oktaedryczną lub budowę dwupiramidy trygonalnej.



Rys. 14.1. Cząsteczka PCl_5 o strukturze dwupiramidy trygonalnej

Na rysunku 14.1 przedstawiona jest cząsteczka PCl_5 o kształcie podwójnej piramidy o podstawie trójkątnej (dwupiramidy trygonalnej). Ze względu na zróżnicowanie wielkości kątów wiązań (90° i 120°) struktura ta odznacza się znaczną reaktywnością, wynikającą z dążności do przejścia w układ o wyższej symetrii, np. w układ tetraedru. Także w stanach przejściowych kompleksom aktywnym przypisuje się strukturę dwupiramidy trygonalnej z pięciowiązalnym atomem krzemu, fosforu lub siarki.

W cząsteczkach związków organicznych atomy Si(IV), P(III), P(IV), S(II), S(IV) wykazują budowę tetraedryczną, charakterystyczną dla hybrydyzacji sp^3, jednakże w porównaniu z tetraedrycznymi związkami węgla, azotu czy tlenu zmianie ulegają zarówno długości jak i kąt wiązań. Poniżej podane jest zestawienie długości wiązań H_3C—A [nm], gdzie A jest atomem pierwiastka drugiego lub trzeciego okresu.

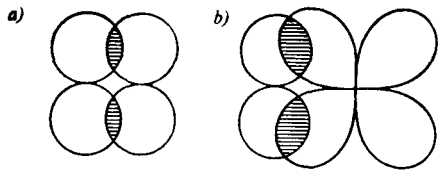
1. Pierwiastki drugiego okresu

CH_3—CH_3	CH_3—NH_2	CH_3—OH	CH_3—F
0,1534	0,1474	0,1427	0,1383

2. Pierwiastki trzeciego okresu

CH_3—SiH_3	CH_3—PH_2	CH_3—SH	CH_3—Cl
0,1869	0,1858	0,1818	0,1784

Kąt wiązania zmniejsza się wraz z przejściem od pierwiastka drugiego okresu do pierwiastka trzeciego okresu. Dla NH_3 i H_2O wynosi odpowiednio 106,45° i 109,27°, a dla PH_3 i H_2S — 93,3°, i pozostaje prawie niezmieniony przy przechodzeniu w dół układu okresowego (AsH_3 — 91,8°, SbH_3 — 93,3°, H_2Se — 91°). Ta zmiana kąta wynika prawdopodobnie ze zwiększenia rozmiaru ośrodka atomowego, rozumianego jako zespół jądra i wszystkich elektronów, bez elektronów walencyjnych. Przypuszcza się, że jest to związane ze zwiększonym rozprzestrzenianiem się wolnych par elektronowych, co z kolei rzutuje także na osłabienie zasadowości związku, jak też zwiększa trwałość połączeń o wyższych liczbach koordynacyjnych. PH_3 jest mniej zasadowy niż amoniak, a fosfiny mniej zasadowe od amin; także H_2S jest słabszą zasadą (silniejszym kwasem) niż H_2O. Znaczne różnice występują też w momentach dipolowych NH_3 i PH_3. Wartość dla PH_3 wynosi 1/3 wartości momentu dipolowego amoniaku.



Rys. 14.2. Nakładanie się orbitali w wiązaniach podwójnych: *a*) wiązanie $p_\pi - p_\pi$, *b*) wiązanie $p_\pi - d_\pi$

Charakterystyczna dla pierwiastków trzeciego okresu jest też możliwość tworzenia trwałych wiązań podwójnych typu d_π–p_π. Większy rozmiar atomów narzuca dogodniejsze warunki dla nakładania się orbitali 2*p* lub 3*p* z orbitalami *3d*, niż dla nakładania się orbitali 2*p* i 3*p*. Zasadnicza cecha, która różnicuje te dwa typy wiązań, schematycznie zilustrowana na rys. 14.2, polega na tym, że w przypadku wiązania p_π–p_π maksimum nakładania się orbitali występuje w rejonie równoodległym od jąder. Natomiast w wiązaniu d_π–p_π rejon nakładania przesuwa się w kierunku pierwiastka bardziej elektroujemnego, co nadaje tym wiązaniom charakter polarny. Zagadnienie udziału orbitali *d* w tworzeniu wiązań S=O i P=O było przez długi czas przedmiotem dyskusji. Niezależnie od jednoznacznego charakteru wiązań pomiędzy atomem siarki lub fosforu a atomem tlenu, wiązania S=O i P=O odznaczają się następującymi charakterystycznymi cechami:

a) dużą trwałością i wysoką energią dysocjacji (P=O ~ 588 kJ/mol);

b) anormalną długością, stanowiącą wartość pośrednią długości wiązania pojedynczego i podwójnego (0,145–0,148 nm);

c) dużą polarnością przy jednoczesnym zmniejszeniu momentów wiązań.

Dane spektroskopowe potwierdzają, że wiązanie P=O czy S=O nie stanowi odpowiednika wiązania N=O czy C=O.

Omówione cechy atomów pierwiastków trzeciego okresu sprawiają, że zarówno związki fosforo- jak i siarkoorganiczne mogą odgrywać w reakcjach rolę nukleofilów, to jest dawców elektronów, czyli rolę zasad Lewisa. Z drugiej strony, mniejsza niż pierwiastków drugiego okresu energia elektronów walencyjnych oraz większa polaryzowalność atomów powoduje, że atomy S i P związane z atomem pierwiastka silnie elektroujemnego, na skutek efektów indukcyjnych, stają się elektrododatnimi centrami reakcji, a więc kwasami Lewisa.

Jako nukleofile, związki fosforowe — fosfiny, fosforyny i związki siarki o anionach $HS^{\ominus}$, $RS^{\ominus}$ odznaczają się dużą reaktywnością i to nie tylko w odniesieniu do centrów zubożonych w elektrony, lecz także reagują na centrach ujemnych. Reaktywność nukleofilowa w odniesieniu do konkretnego centrum reakcji nie jest ściśle powiązana z zasadowością. W reakcji rozerwania wiązania —S—S—, stanowiącej przykład reakcji nukleofilowej na centrum ujemnym, rząd reaktywności nukleofilów przedstawia się następująco: $(C_2H_5)_3P > HS^{\ominus} > C_2H_5S^{\ominus} > (C_6H_5)_3P > CN^{\ominus} > OH^{\ominus} > SCN^{\ominus} > I > C_6H_5NH_2$. W tego typu reakcjach związki pierwiastków trzeciego okresu przewyższają reaktywnością związki azotu lub tlenu, głównie ze względu na niską energię odpychania między atakującym nukleofilem a bogatym w elektrony centrum reakcji.

Reakcja fosforynu trietylowego z disulfidem dietylowym zachodzi według następującego schematu:

$$(C_2H_5O)_3P: + C_2H_5—S—S—C_2H_5 \rightarrow C_2H_5S^{\ominus} + C_2H_5S—\overset{\oplus}{P}(OC_2H_5)_3$$

Reakcja nie zatrzymuje się na tym etapie lecz biegnie dalej i jon $C_2H_5S^{\ominus}$ atakuje następnie jeden z atomów tlenu grupy alkoksylowej, prowadząc z kolei do utworzenia wiązania P=O, tj. wiązania o dużej trwałości:

$$C_2H_5S^{\ominus} + C_2H_5S—\overset{\oplus}{P}(OC_2H_5)_3 \rightarrow C_2H_5—S—C_2H_5 + C_2H_5S—\overset{O}{\overset{\|}{P}}(OC_2H_5)_2$$

Podane reakcje stanowią przykłady reaktywności nukleofilowej cząsteczki $(C_2H_5O)_3P$: i jonu $C_2H_5S^{\ominus}$, a także przykład, w którym na atomie siarki w disulfidzie odbywa się podstawienie nukleofilowe. W tabeli 14.2 zestawiono dalsze przykłady nukleofilowej i elektrofilowej reaktywności związków fosforo- i siarkoorganicznych.

Z omówionych faktów wynika, że reaktywność związków fosforo- i siarkoorganicznych rzadko odnosi się do wiązania C—P czy C—S, ponieważ oba te wiązania odznaczają się znaczną trwałością (energia wiązania wynosi w obu przypadkach od 252 do 294 kJ/mol). Zachowanie się związków fosforo- i siarkoorganicznych typu i , gdzie A jest podstawnikiem alkilowym, arylowym, atomem wodoru lub chlorowca, w reakcjach uzależnione jest od charakteru tegoż podstawnika i przejawia następujące cechy charakterystyczne:

1. *Quasi*-amfoteryczne zachowanie się fosforu i dwuwartościowej siarki nadaje tym związkom charakter kwasów lub zasad Lewisa. Według *terminologii Pearsona* są to kwasy i zasady miękkie, co w przypadku zasad oznacza mniejsze powinowactwo do protonu niż ma to miejsce dla atomów tlenu czy azotu.

2. W reakcjach może brać również udział wolna para elektronowa prowadząc do zwiększania liczby koordynacyjnej atomu. Przykładem są reakcje tworzenia soli sulfoniowych lub fosfoniowych, a także łatwość z jaką związki fosforu i siarki ulegają utlenianiu. Dla siarki cechę tę ilustruje ciąg reakcji przedstawiony na rys. 14.3 lub reakcje utleniania sulfidów do sulfotlenków i sulfonów. Dla fosforu natomiast cechę tę ujawniają silnie redukujące właściwości fosfin i fosforynów alkilowych oraz fakt, że łatwość tworzenia bardzo trwałego wiązania P=O jest czynnikiem kierującym wielu reakcji, m.in. rozszczepienia eterów przez triarylodibromofosforan $(C_6H_5)_3PBr_2$.

3. Związki fosforu o budowie $R_3P{=}A$, gdzie $A = C(R)_2$, O, S, NR, ze względu na silną polarność wiązania podwójnego partycypują w reakcjach podstawienia nukleofilowego, wykazując zróżnicowaną reaktywność. Podobnie reagują związki typu $R_2S{=}CH_2$ i $R_2S{=}CH_2$.
‖
O

Tabela 14.2

Nukleofilowa i elektrofilowa reaktywność związków fosforo- i siarkoorganicznych

Nukleofil	Substrat	Produkt	Substrat	Nukleofil	Produkt
$R_2P^{\ominus}$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow R_2P{-}R^1 + Y^{\ominus}$	$R_2P{-}Cl$	$+ R^1MgX$	$\rightarrow R_2P{-}R^1$
$R_3P:$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow R_3\overset{\oplus}{P}{-}R^1Y^{\ominus}$	$POCl_3$	$+ 3R^1MgX$	$\rightarrow R_3^1P{=}O$
$R_3P:$	$+ S$	$\rightarrow R_3P{=}S$	R_2POCl	$+ R^1MgX$	$\rightarrow R_2POR^1$
$(RO)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}:^{\ominus}$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow (RO)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}{-}R^1 + Y^{\ominus}$	$R_2P{-}Cl$	$+ R_2^1NH$	$\rightarrow R_2P{-}NR_2^1$
$R_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}:^{\ominus}$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow R_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}{-}R^1 + Y^{\ominus}$			
$HS^{\ominus}$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow R^1SH + Y^{\ominus}$	$R{-}S{-}Cl$	$+ R^1MgX$	$\rightarrow R{-}S{-}R^1$
$RS^{\ominus}$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow R{-}S{-}R^1 + Y^{\ominus}$	$R{-}S{-}Cl$	$+ OH^{\ominus}$	$\rightarrow R{-}S{-}OH$
$R_2S:$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow R_2\overset{\oplus}{S}{-}R^1Y^{\ominus}$			
$R_2S{=}O$	$+ R^1{-}Y$	$\rightarrow R_2\overset{\oplus}{S}OR^1Y^{\ominus}$	$R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}Cl$	$+ R^1MgX$	$\rightarrow R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}R^1$
			$R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}OR^1$	$+ R^2MgX$	$\rightarrow R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}R^2$
			$R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}Cl$	$+ R^1MgX$	$\rightarrow R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}R^1$
			$R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{S}{-}S{-}R$	$+ Y^{\ominus}$	$\rightarrow R{-}S{-}Y + RS^{\ominus}$

4. Ze względu na dużą polarność wiązania P—Y lub S—Y większość reakcji związków fosforo- i siarkoorganicznych należy do *reakcji heterolitycznych*, tj. przebiegających z przeniesieniem obydwu elektronów wiązania do jednego z atomów:

$$\rangle P:Y \rightarrow \rangle P + Y:$$

lub

$$—S:Y \rightarrow —S + Y:$$

Reakcje homolityczne, tj. związane z pobraniem po jednym elektronie przez każdy z atomów (*reakcje wolnorodnikowe*)

$$\rangle P:Y \rightarrow \rangle P^{\bullet} + Y^{\bullet}$$

lub

$$—S:Y \rightarrow —S^{\bullet} + Y^{\bullet}$$

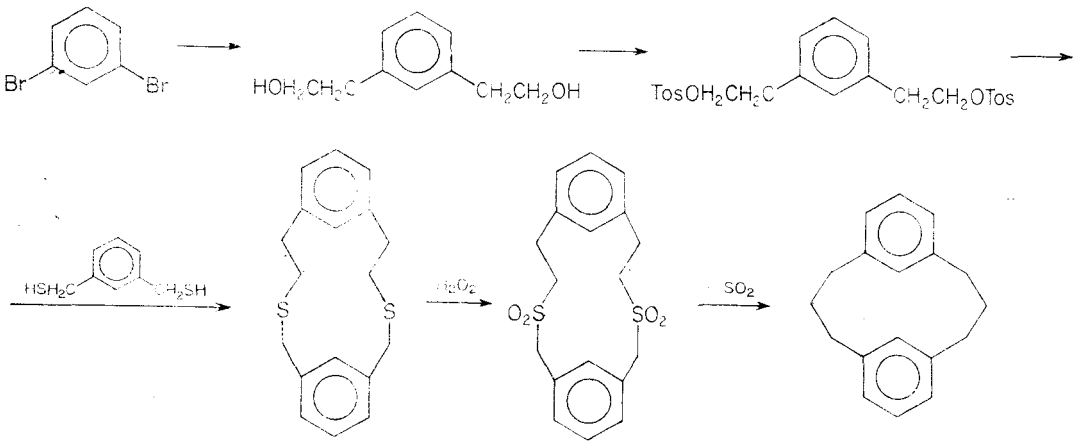
mają relatywnie mniejszy udział w chemii związków fosforo- i siarkoorganicznych.

14. A. ZWIĄZKI SIARKOORGANICZNE

Do niedawna wiedza o związkach siarkoorganicznych stanowiła pewien zamknięty, wydzielony dział chemii organicznej, w małym stopniu powiązany z głównym nurtem zainteresowań chemików organików, a szczególnie syntetyków. W ostatnich latach jednak zaznaczyły się trzy wyraźne kierunki zainteresowań, w których rozszerzająca się wiedza o związkach siarkoorganicznych coraz bardziej zaczęła się zazębiać z innymi dziedzinami, tradycyjnie ograniczonymi do zagadnień obejmujących związki węgla z wodorem, tlenem i azotem.

Najwcześniej zwróciły uwagę właściwości chiralne niektórych związków siarki, jak sulfotlenków i soli sulfoniowych, oraz związane z tym zagadnienia stereoselektywności i syntezy asymetrycznej (podrozdz. 14.4). Obecnie zakres znanych chiralnych związków siarki, metod ich otrzymywania i rozdzielania znacznie się poszerzył, przy czym należy tu podkreślić duży wkład pracy uczonych polskich, m.in. Michalskiego i Mikołajczyka. Zainteresowanie teoretyczne optyczną czynnością związków siarkoorganicznych wzmagało się i wzmaga wraz z powiększającą się ilością doniesień na temat naturalnych organicznych związków siarki, ich występowania i roli w procesach biologicznych [1]. Z roku na rok rośnie też zainteresowanie zastosowaniem związków siarkoorganicznych w syntezach. Powszechne stało się wykorzystywanie grupy sulfonianowej $RSO_2O^{\ominus}$ lub alkilosiarczanowej $ROSO_2O^{\ominus}$ w reakcjach podstawienia nukleofilowego. Obie te grupy wykazują cechy dobrych grup opuszczających i mogą być łatwo zastępowane przez inny czynnik nukleofilowy. Wymianę grupy OH w alkoholu ułatwia pośrednie przeprowadzenie go w ester kwasu sulfonowego (podrozdz. 14.9). Wysoką reaktywność ylidów siarkowych wykorzystano w wielu syntezach (podrozdz. 14.8). Najbardziej jednak gwałtowny zwrot dokonał się w spojrzeniu na przydatność sulfonów w syntezach organicznych. Od lat utrwaliło się bowiem przekonanie o wyjątkowej trwałości i bierności chemicznej sulfonów. Pogląd ten był wynikiem jednostronnego spojrzenia na sulfony, jako na związki stanowiące

pewien etap graniczny w ciągu reakcji: tiol ⇌ sulfid ⇌ sulfotlenek ⇌ sulfon. I rzeczywiście, o ile trwały układ grupy SO_2 niełatwo poddaje się dalszym przemianom, o tyle szczególnie wrażliwym miejscem w cząsteczce sulfonu stają się atomy wodoru związane z α-atomem węgla. Wykorzystanie reaktywności α-karboanionów sulfonylowych oraz względnie łatwego procesu desulfonylowania pozwala niejednokrotnie na wprowadzenie optymalnego rozwiązania dla etapu syntezy, trudnego do przeprowadzenia na innej drodze (podrozdz. 14.10). Do produktu finalnego dochodzi się poprzez karboanion sulfonylowy, a następnie uzyskany związek pozbawia się grupy sulfonowej przez hydrolizę, redukcję lub eliminację [2]. Podane niżej reakcje ilustrują zagadnienie wykorzystania związków siarkoorganicznych w syntezie wieloczłonowych pierścieni węglowodorowych. Utworzenie wiązania C—C i kontrakcja pierścienia następuje podczas pirolizy sulfonu, uzyskanego w drodze kolejnych przemian gwarantujących dobrą wydajność procesu [3].



14.1. UTLENIANIE TIOLI

W tiolach, związkach o wzorze ogólnym R—SH, grupa —SH, mająca silniejszy charakter kwasowy niż grupa hydroksylowa w alkoholach, wykazuje znaczną podatność na działanie czynników utleniających. Proces utleniania jest złożony i zależnie od warunków reakcja może przebiegać wieloetapowo i wielokierunkowo (A, B, C, D, E), zgodnie ze schematem przedstawionym na rys. 14.3.

Reakcję utleniania można zatrzymać na poszczególnych etapach, o ile powstający związek jest dostatecznie trwały. Ze względu na małą stabilność nie otrzymuje się tą drogą kwasów sulfenowych (9) i tritlenków disulfidów (4). Dobierając odpowiednie warunki wykorzystuje się reakcję utleniania tioli jako ogólną metodę otrzymywania disulfidów (2), kwasów sulfinowych (10) i sulfonowych (11). Reakcja utleniania stanowi też podstawę identyfikacji i oznaczenia ilościowego związków z grupą —SH, wykorzystywanych w analizie materiałów o znaczeniu biologicznym:

$$2R—SH + \text{utleniacz} \rightleftharpoons R—S—S—R + \text{reduktor} + 2H$$

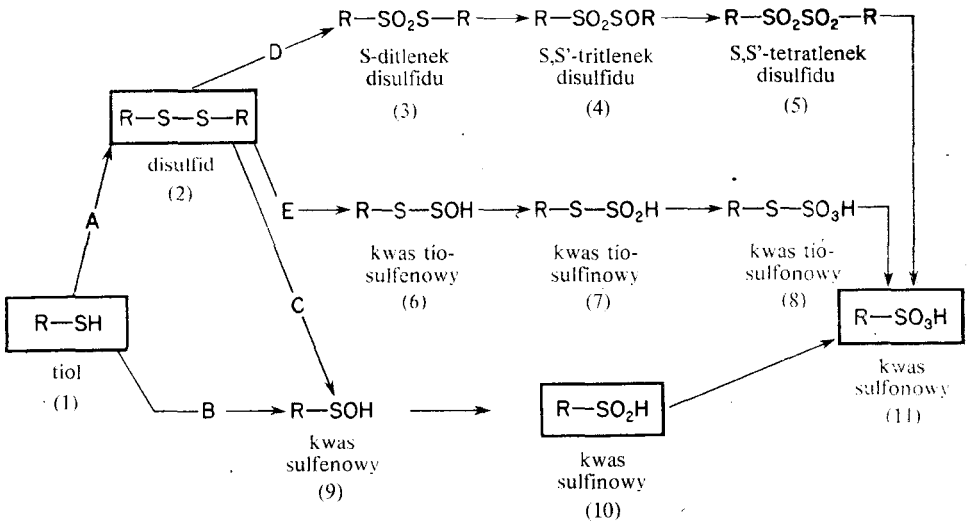
Równowaga reakcji ulega przesunięciu zależnie od charakteru utleniacza i tworzącego się reduktora. Łatwość utleniania maleje w kolejności: tiofenole > tiole pierwszo- > dru-

go- > trzeciorzędowe. Przypuszcza się, że reakcja przebiega z udziałem alkilotiorodników:

$$R—SH + (O) \rightarrow R—S^{\bullet} + H(O)$$

$$2R—S^{\bullet} \rightarrow R—S—S—R$$

Jako czynniki utleniające wykorzystuje się najczęściej nadtlenki, chlorowce, sole żelazowe jak chlorek lub żelazocyjanek, a także w niektórych przypadkach (tiofenol) wystarczające jest użycie tlenu atmosferycznego.



Rys. 14.3. Utlenianie tioli

Metoda ogólna umożliwia otrzymywanie zarówno disulfidów symetrycznych jak i asymetrycznych. Stosując jeden rodzaj tiolu z dwóch jego cząsteczek otrzymuje się disulfid symetryczny. Użycie dwóch różnych tioli prowadzi na ogół do mieszaniny trzech disulfidów (1:2:1), z których dwa są symetryczne, a trzeci dominujący jest asymetryczny. Ta ilościowa przewaga może mieć wytłumaczenie w reakcjach następczych:

$$R—S—S—R + R^1—SH \rightarrow R—S—S—R^1 + R—SH$$

$$R—S—S—R + R^1—S—S—R^1 \rightarrow 2R—S—S—R^1$$

W procesie utleniania tioli dla kontroli reakcji i identyfikacji produktu dogodne są widma IR. Pasma drgań rozciągających —SH w rejonie 2580 cm^{-1} nie powinny być obecne w widmie produktu. Drgania rozciągające —S—S— występujące w rejonie około 500 cm^{-1} odznaczają się małą intensywnością pasma. Charakterystyczny jest wzrost intensywności w widmach Ramana. W widmach PMR rezonans protonu z grupy —SH powoduje powstawanie pasma w zakresie 1,2–1,6 ppm dla tioli alifatycznych i około 2,8–3,6 ppm dla tiofenoli. Stałe fizyczne disulfidów otrzymanych jedną z niżej podanych metod są zebrane w tab. 14.3.

14.1.1. Otrzymywanie disulfidów przez utlenianie tioli

Metoda A. Utlenianie nadtlenkiem wodoru w środowisku kwaśnym. W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło i wkraplacz, umieszcza się równomolową mieszaninę odpowiedniego tiolu i lodowatego kwasu octowego. Kolbę zanurza się w łaźni lodowo-wodnej i, mieszając, utrzymuje się temperaturę łaźni około 5°C. Z wkraplacza powoli, mieszając, wprowadza się roztwór 30%-owego H_2O_2 w lodowatym kwasie octowym (1:1) w takim tempie, by temperatura nie przekraczała 20°C. Przebieg reakcji kontroluje się okresowo przez pobranie kropli mieszaniny reakcyjnej i przeniesienie jej na świeżo przygotowany papierek jodoskrobiowy. Pojawienie się natychmiastowego niebieskiego zabarwienia wymaga przerwania lub zwolnienia tempa wkraplania. Po dodaniu stechiometrycznej ilości nadtlenku wodoru kontynuuje się mieszanie przez 3–4 h w temperaturze pokojowej. Górną warstwę zawierającą głównie disulfid oddziela się w rozdzielaczu, a do warstwy dolnej dodaje się nasycony roztwór chlorku sodowego w objętości trzykrotnie większej niż uzyskana warstwa kwaśna. Pozwala to na wydzielenie dalszej porcji disulfidu. Zebraną warstwę łączy się z warstwą główną i przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, wodą, 20%-owym roztworem wodorotlenku potasowego i ponownie dwukrotnie wodą. Suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Średnia wydajność reakcji wynosi 80–90%.

Metoda B. Utlenianie nadtlenkiem wodoru w środowisku alkalicznym. W kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, mieszadło i termometr, umieszcza się odpowiedni tiol. Kolbę zanurza się w łaźni lodowo-wodnej i po oziębieniu do temp. 5°C powoli, utrzymując temperaturę poniżej 25°C, wkrapla się 20%-owy roztwór wodny wodorotlenku sodowego (przy stosunku molowym tiolu do NaOH 1:10). Po zakończeniu dodawania roztworu wodorotlenku sodowego uzyskany roztwór tiolanu miesza się przez pół godziny i rozpoczyna wkraplanie 30%-owego roztworu H_2O_2, stosując około 10% nadmiaru w stosunku do ilości stechiometrycznej. Szybkość wkraplania reguluje się tak, ażeby temperatura nie przekraczała 30°C. Po oziębieniu disulfid ekstrahuje się benzenem lub wydziela przez destylację z parą wodną. Po przemyciu ekstraktów wodą i osuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym usuwa się rozpuszczalnik i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność reakcji wynosi około 80%.

Metoda C. Utlenianie jodem.

$$2R{-}SH + I_2 \rightarrow R{-}S{-}S{-}R + 2HI$$

$$4R^1{-}SH + 4R{-}SH + 4I_2 \rightarrow 2R^1{-}S{-}S{-}R + R{-}S{-}S{-}R + R^1{-}S{-}S{-}R^1 + 8HI$$

Do kolby, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkraplacz i mieszadło, wprowadza się tio lub odpowiednio dobraną mieszaninę dwóch tioli i, mieszając, dodaje się 20%-owy wodny roztwór wodorotlenku sodowego z 10%-owym nadmiarem w stosunku do ilości stechiometrycznej. Następnie utlenia się za pomocą jodu dodawanego w małych porcjach (bez wkraplacza) lub wkraplając jod w roztworze benzenowym. Stechiometryczną ilość jodu dodaje się do momentu uzyskania brunatnego zabarwienia. Nadmiar nieprzereagowanego jodu usuwa się kroplą stosowanego w reakcji tiolu. Otrzymany disulfid ekstrahuje się eterem lub benzenem, ekstrakty przemywa kilkakrotnie 20%-owym roztworem wodorotlenku

potasowego i wodą, po czym suszy się bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. W przypadku disulfidów krystalicznych wytrącony osad odsącza się, przemywa alkoholem etylowym i krystalizuje z benzenu lub z mieszaniny benzenu z heksanem. Wydajność reakcji wynosi około 80%.

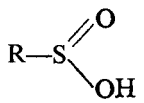
Tabela 14.3

Otrzymywanie disulfidów przez utlenianie tioli

Substrat	Metoda	Produkt					
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	ν_{S-S} [cm^{-1}]	λ_{max} [nm]	ε
C_2H_5—SH *1*	B, C	C_2H_5—S—S—C_2H_5 *2*	152	—	505	250	430
C_3H_7—SH *3*	B, C	C_3H_7—S—S—C_3H_7 *4*	69/13	—	500	251	425
C_4H_9—SH *5*	A	C_4H_9—S—S—C_4H_9 *6*	102/13	—	—	251	422
C_2H_5—SH + C_3H_7—SH *7* *3*	C	C_2H_5—S—S—C_3H_7 *8*	175	—	—	—	—
n-C_3H_7—SH + *izo*-C_3H_7—SH *3* *9*	C	*n*-C_3H_7—S—S—*izo*-C_3H_7 *10*	184	—	—	—	—
2-$C_{10}H_7$—SH *11*	C	$(2\text{-}C_{10}H_7)_2S_2$ *12*	—	142,5	—	256	2750
C_6H_{11}—SH *13*	C	C_6H_{11}—S—S—C_6H_{11} *14*	328	—	—	250	—

14.2. KWASY SULFINOWE I ICH POCHODNE

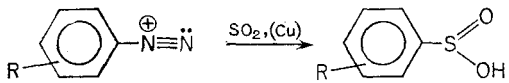
Budowa kwasów sulfinowych dość długo była przedmiotem kontrowersji. Ostatecznie właściwości chemiczne i dane spektralne potwierdziły strukturę ilustrowaną wzorem:



Jak wynika ze schematu przedstawionego na rys. 14.3, kwasy sulfinowe powstają w wyniku utleniania tioli i disulfidów, i mogą być wyodrębniane ze środowiska reakcji. Metoda ta nie jest jednak w praktyce szeroko stosowana, ponieważ kwasy sulfinowe, szczególnie alifatyczne niskocząsteczkowe, ulegają łatwo utlenianiu do kwasów sulfonowych, a także reakcji dysproporcjonowania, zgodnie z równaniem:

$$3R—SO_2H \rightarrow R—SO_2SR + R—SO_3H + H_2O$$

Aromatyczne kwasy sulfinowe są na ogół bardziej trwałe, jednakże przy dłuższym przechowywaniu wykazują również tendencje do przechodzenia w kwasy sulfonowe. Przed niepożądaną przemianą zabezpiecza przeprowadzenie kwasu w sól, odznaczającą się już większą trwałością. Ze względu na łatwość otrzymywania aromatycznych kwasów sulfonowych przez bezpośrednie sulfonowanie związków aromatycznych, rozpowszechniona jest metoda otrzymywania aromatycznych kwasów sulfinowych oparta na redukcji chlorków kwasów sulfonowych, prowadzonej w obojętnych lub zasadowych roztworach wodnych lub alkoholowych, rzadziej w roztworach eterowych. Wykorzystuje się liczne czynniki redukujące, jak cynk **14.2.1**, siarczyn sodowy **14.2.2**, amalgamat sodowy, magnez, glinowodorek litowy i inne. Sulfinowanie związków organometalicznych (magnezo- lub litoorganicznych) pozwala na otrzymywanie zarówno aromatycznych jak i alifatycznych kwasów sulfinowych **14.2.3**, **14.2.4**. *Reakcję Sandmeyera*, która bywa również wykorzystywana do otrzymywania aromatycznych kwasów sulfinowych, omówiono ogólnie w rozdziale 11. Do otrzymywania pochodnych kwasów sulfinowych: estrów, amidów i chlorków stosuje się metody ogólne, omówione w podrozdz. 9.9, poświęconym pochodnym kwasów karboksylowych.



Chlorki kwasów sulfinowych otrzymuje się przez kilkugodzinne pozostawienie wolnego kwasu sulfinowego w temperaturze około 5°C z nadmiarem chlorku tionylu **14.2.5.** Z chlorków otrzymuje się estry pod działaniem alkoholu w niskiej temperaturze, dodając pirydynę dla związania wydzielającego się chlorowodoru **14.2.6.** Estry metylowe kwasów sulfinowych można otrzymać pozostawiając na kilka godzin wolny kwas sulfinowy z nadmiarem diazometanu **9.9.3.** Z chlorków pod działaniem amoniaku lub amin uzyskuje się amidy **14.2.7.**

W widmach IR kwasów sulfinowych (w stanie stałym) występują trzy grupy silnych pasm o walorach identyfikacyjnych:

1. Pasma w obszarze 2790–2340 cm^{-1}, związane z rozciągającymi drganiami silnie zasocjowanej grupy OH. W rozpuszczalnikach i przy wzrastających rozcieńczeniach pasma te przesuwają się w kierunku wyższych częstości.
2. Pasma między 1090–990 cm^{-1}, odpowiadające rozciągającym drganiom grupy $\rangle S{=}O$.
3. Pasma w rejonie 870–810 cm^{-1}; są to pasma drgań rozciągających wiązania —S—O.

W widmach estrów kwasów sulfinowych charakterystyczne są dwa pasma przy 1136–1120 cm^{-1} i 960–750 cm^{-1}, a w widmach chlorków — jedno silne pasmo przy 1150 cm^{-1}. W solach dwa pasma mają znaczenie identyfikacyjne. Występują one przy 1020 i 980 cm^{-1}.

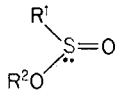
W widmach UV grupa sulfinianowa związana z układem aromatycznym powoduje batochromowe przesunięcie pasma benzenowego przy 200 nm. Pasmo benzenowe przy 240 nm nie ulega na ogół przesunięciu, natomiast zwiększa się jego intensywność.

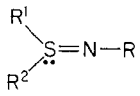
W chemii organicznej szczególnego znaczenia nabrały estry kwasów sulfinowych, stanowiące związki wyjściowe w syntezach asymetrycznych. Dotychczas nie znaleziono jeszcze pełnego wyjaśnienia dla optycznej czynności wykazywanej przez związki siarki.

Przyczyna może tkwić w budowie atomu siarki lub w charakterze wiązania S=Y, o czym świadczy zamieszczone poniżej zestawienie chiralnych związków siarki i ich formalnych analogów węglowych i tlenowych nie wykazujących czynności optycznej, o ile żaden z podstawników R nie stanowi centrum chiralnego:

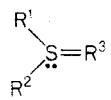
Chiralne związki siarki

sulfotlenek

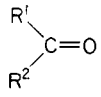

ester kwasu sulfinowego

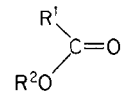

sulfimina

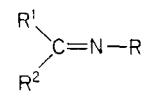
jon sulfoniowy


ylid

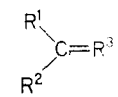
Związki achiralne


keton


ester kwasu karboksylowego

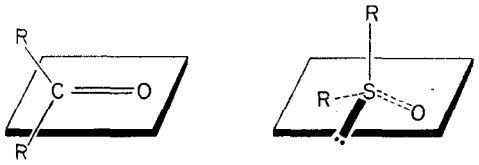

imina

jon oksoniowy


alken

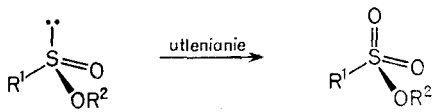
Mimo identycznej piramidalnej budowy jonów oksoniowego i sulfoniowego, tylko sole sulfoniowe wykazują czynność optyczną i mogą być rozdzielone na enancjomery. Przyczyna musi wynikać z mniejszej szybkości przemiany jednego enancjomeru w drugi, podczas gdy duża szybkość tej przemiany, powodująca natychmiastową racemizację, uniemożliwia rozdział enancjometrów tlenowych.

Natomiast główna różnica między związkami siarkowymi a ich formalnymi analogami węglowymi polega na tym, że w odróżnieniu od tych ostatnich związki siarki wykazują budowę niepłaską, a więc wiązanie S=Y wykazuje kierunek w przestrzeni, co uwidocz-



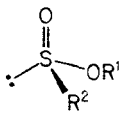
Rys. 14.4. Różnice w budowie przestrzennej wiązań $\rangle C{=}O$ i $\rangle S{=}O$

nione jest na rys. 14.4. Czynność optyczna estrów kwasów sulfinowych zanika po ich utlenieniu do odpowiednich estrów kwasów sulfonowych:

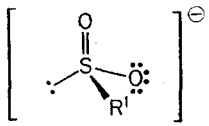


chiralny achiralny

W strukturze estru kwasu sulfonowego związanie tetraedrycznego atomu siarki dwoma jednakowymi podstawnikami (dwa atomy tlenu) powoduje utratę chiralności. To samo dotyczy przemiany optycznie czynnego sulfotlenku w achiralny sulfon. Ze względu na jonizację i związaną z tym budowę anionu sulfinianowego atom siarki traci chiralność w wolnych kwasach sulfinowych i ich solach.



chiralny
ester kwasu
sulfinowego



nie wykazujący
chiralności
anion sulfinianowy

14.2.1. Otrzymywanie kwasów sulfinowych z chlorków sulfonylowych (redukcja cynkiem)

$$2Ar—SO_2Cl + 2Zn \rightarrow (ArSO_2)_2Zn + ZnCl_2$$

$$(ArSO_2)_2Zn— \begin{cases} \nearrow Na_2CO_3 \rightarrow ArSO_2Na + ZnCO_3 \\ \searrow HX \rightarrow ArSO_2H + ZnX_2 \end{cases}$$

0,2 mola atomów cynku i 300 cm^3 wody umieszcza się w kolbie zawierającej pokruszony lód i, energicznie mieszając, wkrapla się stopniowo odpowiedni chlorek kwasu sulfonowego, utrzymując temperaturę w granicach 5–10°C. Po zakończeniu reakcji mieszaninę rozcieńcza się wodą do objętości około 500 cm^3 i zakwasza, unikając nadmiaru kwasu, stężonym kwasem solnym, przy dalszym energicznym mieszaniu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 1–2 h. Wytrącony kwas odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Średnia wydajność reakcji 70–90%, zależna jest od związku wyjściowego.

Reakcję można prowadzić stosując również roztwór eterowy chlorku kwasu arylosulfonowego z małym dodatkiem wody (1–2 cm^3 na 100 cm^3 eteru). 0,2 mola cząsteczek chlorku rozpuszcza się w 150 cm^3 eteru dietylowego, dodaje wodę i mieszaninę umieszcza się w kolbie trójszyjnej, zawierającej mieszadło i chłodnicę zwrotną. Cynk wprowadza się porcjami w ciągu 1–2 h, przy ciągłym mieszaniu roztworu. Po wprowadzeniu całości cynku mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia przez 1–2 h. W tych warunkach wytrąca się sulfinian cynkowy, który po oziębieniu roztworu odsącza się, przemywa wodą i przenosi ponownie do kolby reakcyjnej. Do kolby, przy dalszym mieszaniu, wprowadza się 20%-owy roztwór węglanu sodowego aż do uzyskania odczynu silnie alkalicznego, a następnie mieszaninę ogrzewa się, mieszając, przez 2–3 h utrzymując temp. 80–85 °C. Wytrącony osad odsącza się, zawraca do kolby reakcyjnej, dodaje 300 cm^3 wody i ostrożnie zakwasza stężonym kwasem solnym, unikając nadmiaru kwasu. Wytrącony kwas sulfinowy odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność reakcji wynosi około 80–90% (tab. 14.4).

14.2.2. Otrzymywanie kwasów sulfinowych z chlorków sulfonylowych (redukcja siarczynem sodowym)

$$Ar—SO_2Cl + Na_2SO_3 + 2NaOH \rightarrow Ar—SO_2Na + NaCl + Na_2SO_4 + H_2O$$

Stosuje się 0,5 molowy nadmiar cząsteczek siarczynu sodowego na 1 mol cząsteczek chlorku kwasu sulfonowego. Odpowiedni chlorek kwasowy wprowadza się, mieszając, do wodnego roztworu siarczynu sodowego, do którego dodano pokruszony lód. Mieszanie kontynuuje się aż do całkowitego rozpuszczenia chlorku. Od czasu do czasu sprawdza się pH roztworu i dodaje rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego dla utrzymania silnie alkalicznego środowiska, zapobiegając tym samym wydzielaniu się dwutlenku siarki. W czasie reakcji utrzymuje się temp. 0–5°C przez oziębianie z zewnątrz lub wrzucanie kawałków lodu do mieszaniny reakcyjnej. Po zakończeniu reakcji roztwór zakwasza się zimnym, stężonym kwasem solnym. Wytrącony kwas sulfinowy odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność reakcji wynosi 80–90% (tab. 14.4).

14.2.3. Otrzymywanie kwasów sulfinowych przy użyciu odczynników Grignarda

$$R—MgX + SO_2 \rightarrow R—SO_2MgX \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} R—SO_2H + MgOHX$$

Aparaturę i wymagania ogólne dotyczące reakcji Grignarda podano w **8.4.1.**

Z odpowiedniego bromku alkilowego lub arylowego otrzymuje się bromek magnezoorganiczny, metodą opisaną w rozdz. 8, wychodząc z 0,05 mola cząsteczek bromku i 0,05 mola atomów magnezu w 300 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Następnie zawiesinę odczynnika Grignarda w roztworze eterowym silnie ochładza się do temp. −30 −40°C, zamienia wkraplacz na nasadkę umożliwiającą doprowadzenie gazu do dna kolby i przepuszcza suchy, gazowy dwutlenek siarki aż do całkowitego rozpuszczenia osadu. Korzystne jest wprowadzanie SO_2 w atmosferze azotu. Po doprowadzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej przeprowadza się hydrolizę, dodając powoli, przy ciągłym mieszaniu, około 200 cm^3 zimnego 20%-owego roztworu kwasu solnego lub siarkowego. Warstwę eterową oddziela się i ekstrahuje kwas sulfinowy wodnym roztworem węglanu sodowego. Oddzielone warstwy wodne, po ponownym zakwaszeniu stężonym kwasem solnym, ekstrahuje się eterem dietylowym. Zebrane warstwy eterowe przemywa się dwukrotnie wodą i po osuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem lub w atmosferze azotu. Wytworzony kwas sulfinowy można oczyścić przez powtórne przeprowadzenie w sól i wytrącenie kwasem. Wydajność reakcji zależna od charakteru substratów waha się od 30 do 80% (tab. 14.4).

Tabela 14.4

Otrzymywanie kwasów sulfinowych i ich pochodnych

Substrat	Metoda	Produkt					
		wzór	t. wrz. [°C/Pa]	t. t. [°C]	λ_{max} [nm]	log ε	wyd. [%]
$C_{12}H_{25}MgBr$ *1*	**14.2.3**	kwasy sulfinowe $C_{12}H_{25}—SO_2H$ *2*	—	30	—	—	80
$C_6H_5—SO_2Cl$ *3*	**14.2.1**	$C_6H_5—SO_2H$ *4*	—	85	248	3,90	90
p-$CH_3—C_6H_4—SO_2Cl$ *5*	**14.2.1**	*p*-$CH_3—C_6H_4—SO_2H$ *6*	—	87	223 242	4,09 3,59	90
p-$CH_3—C_6H_4—Br$ *7*	**14.2.4**	*p*-$CH_3—C_6H_4—SO_2H$ *8*	—	—	—	—	70
4-$ClO_2S—C_6H_3(OH)COOH$ *9*	**14.2.2**	4-$HO_2S—C_6H_3(OH)COOH$ *10*	—	161	—	—	80
$C_6H_5—SO_2H$ *11*	**14.2.5**	chlorki sulfinylowe $C_6H_5—SOCl$ *12*	65/1,6	—	—	—	85
p-$CH_3—C_6H_4—SO_2H$ *13*	**14.2.5**	*p*-$CH_3—C_6H_4—SOCl$ *14*	120/530	—	—	—	85
$C_6H_5—SOCl + CH_3OH$ *15*	**14.2.6**	sulfiniany $C_6H_5—SO—OCH_3$ *16*	68/5,3	—	241,4 223,5	3,59 3,94	64
p-$CH_3—C_6H_4—SOCl + CH_3OH$ *17*	**14.2.6**	*p*-$CH_3—C_6H_4—SO—OCH_3$ *18*	135/1862	—	—	—	91

Substrat	Metoda	Produkt					
		wzór	t. wrz. [°C/Pa]	t. t. [°C]	λ_{max} [nm]	log ε	wyd. [%]
C_6H_5—SOCl + (−)-$C_{10}H_{19}OH$ *19* *20*	**14.2.6**	C_6H_5—SO—$OC_{10}H_{19}$ *21*	—	49	—	—	30†
p-CH_3—C_6H_4—SOCl + (−)-$C_{10}H_{19}OH$ *22* *20*	**14.2.6**	*p*-CH_3—C_6H_4—SO—$OC_{10}H_{19}$ *23*	—	105	—	—	90††
CH_3—SOCl + (−)-$C_{10}H_{19}OH$ *24* *20*	**14.2.6**	CH_3—SO—$OC_{10}H_{19}$ *25*	89/53	—	—	—	93†††
C_6H_5—SOCl + NH_3 *26*	**14.2.7**	sulfinamidy C_6H_5—$SONH_2$ *27*	—	122	—	—	90
p-CH_3—C_6H_4—SOCl + NH_3 *28*	**14.2.7**	*p*-CH_3—C_6H_4—$SONH_2$ *29*	—	121	—	—	90

† Mieszaninę epimerów rozpuszcza się w trzykrotnie większej objętości metanolu. Po oziębieniu stałym CO_2 oddzielone kryształy przemywa się wodą i wodnym roztworem metanolu. Uzyskuje się wyżej wrzący epimer — ester (−)-metylowy kwasu (−)-benzenosulfinowego z wydajnością 30%-ową. Dwukrotna krystalizacja z metanolu i trzykrotna krystalizacja z *n*-pentanu prowadzi do czystego epimeru $[\alpha]_D^{25} = -205°$ (c = 2,0, aceton).

†† Wydajność w odniesieniu do mieszaniny epimerów. Wydzielanie czystego epimeru jak wyżej. Skręcalność estru (−)-mentylowego kwasu (−)-*p*-toluenosulfinowego $[\alpha]_D^{22} = -191°$ (c = 4,14, aceton).

††† Wydajność w odniesieniu do mieszaniny epimerów estru(−)-mentylowego kwasu (±)-metanosulfinowego $[\alpha]_D^{25} = -99°$ (c = 2,04, aceton). IR-film $\nu_{S=O}$ 1137 cm^{-1}; PMR δ 2,70, 2,68 ppm $CH_3SO—O^{\ominus}$.

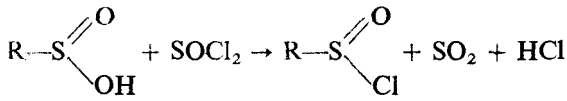
14.2.4. Otrzymywanie kwasów sulfinowych przy użyciu związków litoorganicznych

$$R{-}Li + SO_2 \xrightarrow{HX} R{-}SO_2H + LiX$$

Aparaturę i wymagania ogólne dotyczące reakcji związków litoorganicznych podano w rozdz. 8.

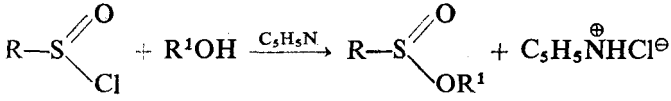
Związki litoorganiczne otrzymuje się metodą podaną w rozdz. 8, wychodząc z 0,2 mola cząsteczek odpowiedniego bromku i 0,48 mola atomów metalicznego litu w około 100 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego. Przez oziębioną do temp. 0°C mieszaninę zawierającą wytworzony związek litoorganiczny, mieszając, przepuszcza się suchy, gazowy dwutlenek siarki w czasie około 1 h (patrz **14.2.3** — uwagi dotyczące wprowadzania gazu do mieszaniny reakcyjnej). Po zakończeniu reakcji przeprowadza się hydrolizę, wylewając mieszaninę na lód wymieszany z zimnym roztworem wodorotlenku sodowego. Alkaliczną warstwę wodną oddziela się, zakwasza stężonym kwasem solnym i ekstrahuje eterem dietylowym. Po usunięciu eteru pod zmniejszonym ciśnieniem lub w strumieniu azotu otrzymuje się wolny kwas sulfinowy z wydajnością 30–60% (tab. 14.4)

14.2.5. Otrzymywanie chlorków kwasów sulfinowych



Do 1,1 mola cząsteczek chlorku tionylu rozpuszczonego w bezwodnym eterze dietylowym wprowadza się 1 mol cząsteczek kwasu sulfinowego†. Po rozpuszczeniu całości kwasu mieszaninę ogrzewa się łagodnie do zaprzestania wydzielania się gazów. Eter i nadmiar chlorku tionylu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej, a chlorek kwasowy rozpuszcza się w eterze naftowym, osusza i usuwa rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Przykłady chlorków kwasów sulfinowych otrzymanych tą metodą podano w tab. 14.4.

14.2.6. Otrzymywanie estrów kwasów sulfinowych

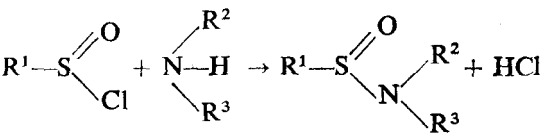


Do 0,25 mola cząsteczek odpowiedniego alkoholu rozpuszczonego w równomolowej ilości pirydyny z dodatkiem małej ilości wody lub eteru, dla zhomogenizowania roztworu, dodaje się, mieszając, roztwór 0,25 mola cząsteczek chlorku kwasu sulfinowego w 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego, w temperaturze od −70 do −60°C. (Reakcję należy prowadzić w atmosferze azotu). Po dodaniu chlorku mieszaninę stopniowo doprowadza się do temp. 0°C i w tej temperaturze ekstrahuje eterem dietylowym. Oddzieloną warstwę

† Chlorki kwasów sulfinowych ulegają łatwo hydrolizie w wilgotnym powietrzu.

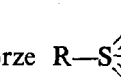
eterową przemywa się 5%-owym roztworem węglanu sodowego, wodą, 5%-owym roztworem kwasu solnego, ponownie wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Jeżeli stosuje się alkohol nie wykazujący czynności optycznej, po usunięciu rozpuszczalnika uzyskuje się mieszaninę racemiczną odpowiednich estrów kwasu sulfinowego. Stosując alkohol optycznie czynny, np. (−)-oktanol drugorzędowy lub (−)-mentol, uzyskuje się mieszaninę diastereoizomerycznych estrów kwasu sulfinowego. Wydzielenie jednego z epimerów oparte jest na wykorzystaniu różnicy w szybkości krystalizacji. Po silnym ochłodzeniu roztworu stałym CO_2, wytrącony produkt poddaje się wielokrotnej krystalizacji. Tą drogą można uzyskać jeden z epimerów o czystości niemal 100%-owej (tab. 14.4 — otrzymywanie estrów mentylowych kwasów benzeno- i *p*-toluenosulfinowego). Wydajność całkowita reakcji około 90%. Wydajność w przeliczeniu na epimer o dużej czystości optycznej 20–30%.

14.2.7. Otrzymywanie amidów kwasów sulfinowych



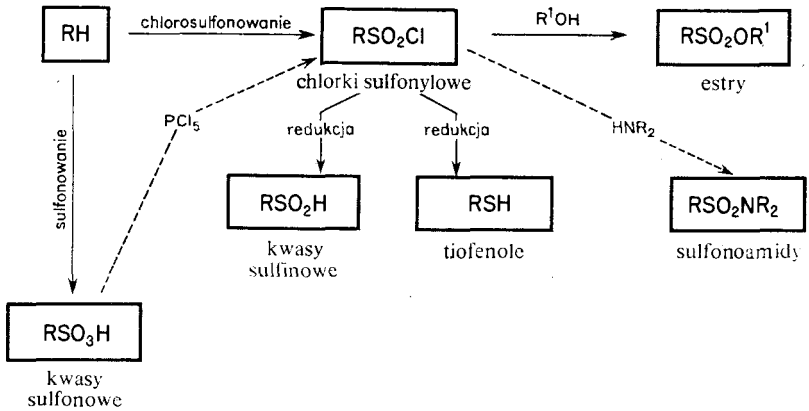
Amidy kwasów sulfinowych otrzymuje się, podobnie jak amidy kwasów karboksylowych (patrz podrozdz. 9.12), z roztworu chlorku kwasu sulfinowego w bezwodnym eterze dietylowym i eterowego roztworu amoniaku lub aminy. Po usunięciu rozpuszczalników amidy krystalizuje się z roztworów wodno-etanolowych. Przykłady podane są w tab. 14.4.

14.3. KWASY SULFONOWE I ICH POCHODNE

Kwasy sulfonowe, związki o ogólnym wzorze  , stanowią końcowy etap w procesie utleniania związków siarki o niższym stopniu wiązalności (por. schemat na rys. 14.3). Otrzymywanie kwasów sulfonowych na drodze utleniania tioli, disulfidów czy kwasów sulfinowych nie przedstawia większych trudności technicznych **14.3.1.** Jednakże ze względu na szczególną łatwość otrzymywania kwasów arylosulfonowych przez bezpośrednie sulfonowanie lub chlorosulfonowanie pochodnych benzenu (patrz rozdz. 6) ta właśnie metoda jest najszerzej stosowana na skalę laboratoryjną i przemysłową. Utlenianie związków siarki o niższej liczbie koordynacyjnej, dla uzyskania odpowiedniego kwasu sulfonowego, prowadzone przy użyciu silnych środków utleniających wykorzystuje się głównie tam, gdzie tiol, sulfid lub kwas sulfinowy stanowi dogodny materiał wyjściowy. Przykładem może być otrzymywanie kwasu cysteinowego przez utlenianie bromem chlorowodorku naturalnej cystyny:

$$[-SCH_2CH(NH_2)COOH\,HCl]_2 + 5Br_2 + 7H_2O \rightarrow$$
$$\rightarrow 2HSO_3CH_2CHNH_2COOH \cdot H_2O + 10HBr + 2HCl$$

Odwrotnie, bardzo często kwasy sulfonowe lub ich pochodne stosowane są jako surowce w syntezach związków siarki o niższej liczbie koordynacyjnej, np. ogólna metoda otrzymywania tiofenoli polega na redukcji odpowiedniego aromatycznego chlorku sulfonylowego. Chlorki kwasów sulfonowych o ogólnym wzorze RSO_2Cl (R = alkil lub aryl) mogą być w dogodny sposób otrzymywane w procesie chlorosulfonowania (patrz rozdz. 6), lub z odpowiednich kwasów sulfonowych i ich soli sodowych lub potasowych działaniem PCl_5 **14.3.2.** Chlorki kwasów sulfonowych stanowią dogodny materiał wyjściowy do otrzymywania estrów **14.3.3** i amidów **14.3.4.**



Rys. 14.5. Wykorzystanie chlorków kwasów sulfonowych w syntezie

Szczególne znaczenie w syntezie organicznej ma zarówno chlorek jak i estry kwasu *p*-toluenosulfonowego (podrozdz. 14.9). Amidy kwasów sulfonowych nazywane są sulfonamidami. Odpowiada im ogólny wzór $R^1SO_2NR^2R^3$, gdzie R^2 i R^3 = H, alkil

Tabela 14.5

Pasma diagnostyczne w widmach IR aromatycznych kwasów sulfonowych i ich pochodnych

Związek	Rodzaj drgań	Zakres absorpcji [cm^{-1}]
Kwasy sulfonowe i ich sole	rozciągające SO_2	1280–1150 1090–1040
Chlorki kwasów sulfonowych	rozciągające SO_2	1400–1385 1204–1170
	deformacyjne SO_2	610–565 570–532
Sulfonamidy:		
pierwszorzędowe	rociągające NH	3380–3150
drugorzędowe	rozciągające NH	3250
pierwszo- i drugorzędowe	rozciągające SO_2	1300 i 1100
pierwszorzędowe		910–905
drugorzędowe	inne pasma grupowe	1418–1410
trzeciorzędowe		712–702

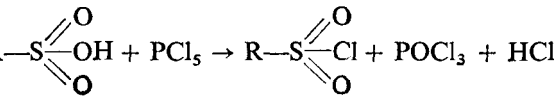
lub aryl. Otrzymuje się je działając na chlorki kwasów sulfonowych amoniakiem lub odpowiednią aminą pierwszo- lub drugorzędową **14.3.5.** Ze względu na szerokie zastosowanie kwasów sulfonowych i ich pochodnych jako leków, barwników i detergentów, należy zaliczyć je do jednej z najbardziej istotnych grup związków organicznych (rys. 14.5).

Dogodną metodą analityczną, stosowaną do oceny czystości, kontroli reakcji i identyfikacji kwasów sulfonowych i ich pochodnych, jest spektroskopia w podczerwieni. W tabeli 14.5 podane są pasma diagnostyczne wykorzystywane w analizie. W tabeli 14.6 zebrano dane dotyczące właściwości fizycznych kwasów sulfonowych i ich pochodnych, otrzymywanych niżej opisanymi metodami.

14.3.1. Otrzymywanie kwasów sulfonowych przez utlenianie tioli lub disulfidów

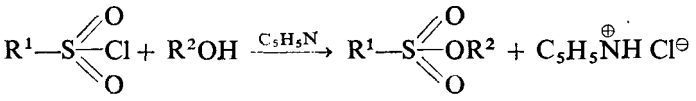
Jako środki utleniające stosuje się stężony kwas azotowy, wodny roztwór $KMnO_4$, H_2O_2 lub roztwór bromu w CCl_4. Reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze. Czynnik utleniający (w ilości stechiometrycznej) wprowadza się kroplami do energicznie mieszanego roztworu odpowiedniego tiolu lub disulfidu. Po wkropleniu całość ogrzewa się kilka godzin pod chłodnicą zwrotną w celu zakończenia reakcji. Nadmiar rozpuszczalnika usuwa się zatężając roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem. Kwas wydziela się z roztworu w postaci wolnej lub jako sól, po zalkalizowaniu roztworu (patrz rozdz. 6 — wydzielanie i oczyszczanie kwasów sulfonowych).

14.3.2. Otrzymywanie chlorków kwasów sulfonowych



Bezwodny kwas lub jego sól umieszcza się w kolbie z nadmiarem PCl_5 (por. podrozdz. 9.9 — otrzymywanie chlorków kwasów karboksylowych). Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez pół godziny w temp. 120°C. Po oziębieniu dodaje się benzen i całość ponownie ogrzewa się do wrzenia. Po oziębieniu ciecz odsącza się, z przesączu benzen i tlenochlorek fosforu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewając kolbę w łaźni wodnej. Pozostałość stanowiącą chlorek sulfonylowy, w zależności od konsystencji, destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje z benzenu; wydajność 60–70%.

14.3.3. Otrzymywanie estrów kwasów sulfonowych



W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną, umieszcza się mieszaninę odpowiedniego alkoholu i pirydyny w stosunku molowym 1:4. Kolbę

Tabela 14.6

Otrzymywanie kwasów sulfonowych i ich pochodnych

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	uwagi
Heksadekanotiol *1*	14.3.1	kwasy sulfonowe $C_{16}H_{33}—SO_3Na$ *2*	—	—	utlenianie roztworem $KMnO_4$
Dodekanotiol *3*	14.3.1	$C_{12}H_{25}—SO_3H$ *4*	—	52	utlenianie roztworem $KMnO_4$
Chlorowodorek cystyny *5*	14.3.1	$HOOC(NH_2)CHCH_2—SO_3H \cdot H_2O$ *6*	—	278 (rozkład)	optycznie czynny; utlenianie roztworem Br_2 w CCl_4
Kwas benzenosulfonowy *7*	14.3.2	chlorki sulfonylowe $C_6H_5—SO_2Cl$ *8*	171/16	15	
Kwas *o*-toluenosulfonowy *9*	14.3.2	*o*-$CH_3—C_6H_4—SO_2Cl$ *10*	128/20	10	
Kwas *p*-toluenosulfonowy *11*	14.3.2	*p*-$CH_3—C_6H_4—SO_3Cl$ *12*	128/14,7	71	
Kwas *o*-nitrobenzenosulfonowy *13*	14.3.2	*o*-$O_2N—C_6H_4—SO_2Cl$ *14*	—	49	
Kwas 2,4-dinitrobenzenosulfonowy *15*	14.3.2	2,4-$(NO_2)_2C_6H_3—SO_2Cl$ *16*	—	112	
Kwas 1-naftalenosulfonowy *17*	14.3.2	1-$C_{10}H_7—SO_2Cl$ *18*	195/17, 32	66	

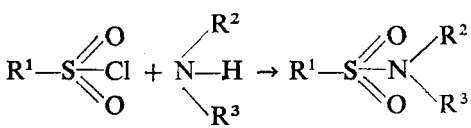
Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	uwagi
Kwas 2-naftalenosulfonowy *19*	**14.3.2**	2-$C_{10}H_7$—SO_2Cl *20*	201/17, 32	76	
Chlorek *p*-toluenosulfonylowy *21* + etanol		*p*-toluenosulfoniany			
	14.3.4	*p*-toluenosulfonian etylu *22*	173/20	—	
+ butanol	**14.3.4**	*p*-toluenosulfonian butylu *23*	128/26Pa	—	
+ (−)-mentol	**14.3.4**	*p*-toluenosulfonian (−)-mentylu *24*	—	93	$[\alpha]_D^{20} = -64°$ ($CHCl_3$)
21 + 5α-cholest-6-en-3α-ol *25*	**14.3.4**	*p*-toluenosulfonian 5α-cholest-6-en-3α-ylu *26*	—	135 (rozkład)	
21 + 5α-cholest-7-en-3α-ol *27*	**14.3.4**	*p*-toluenosulfonian 5α-cholest-7-en-3α-ylu *28*	—	139 (rozkład)	
		sulfonamidy			
C_6H_5—SO_2Cl + NH_3 *29*	**14.3.5**	C_6H_5—SO_2NH_2 *30*	—	153	
p-CH_3—C_6H_4—SO_2Cl + NH_3 *31*	**14.3.5**	*p*-CH_3—C_6H_4—SO_2NH_2 *32*	—	137	
p-CH_3O—C_6H_4—SO_2Cl + NH_3 *33*	**14.3.5**	*p*-CH_3O—C_6H_4—SO_2NH_2 *24*	—	113	
H_2N—C_6H_4—SO_2Cl + + NH_3 *35*	**14.3.5**	H_2N—C_6H_4—SO_2NH_2 *36*	—	165	
CH_3—SO_2Cl + C_6H_5—NH_2 *37*	**14.3.5**	CH_3—$SO_2NHC_6H_5$ *38*	—	100	

oziębia się do temp. 5–10°C i dodaje powoli, porcjami, odpowiedni chlorek kwasu sulfonowego, tak aby temperatura nie przekraczała 15°C. Po wprowadzeniu chlorku sulfonylowego zawartość kolby miesza się przez 3–4 h w temperaturze około 20°C, po czym mieszaninę wylewa się na pokruszony lód zadany stężonym kwasem solnym. Estry stałe wytrącają się z roztworu. Osad odsącza się i krystalizuje z benzenu. Estry ciekłe, wydzielające się w postaci oleju, ekstrahuje się benzenem. Warstwy benzenowe przemywa się małą ilością 10%-owego kwasu solnego, a następnie zobojętnia roztworem węglanu sodowego. Po osuszeniu bezwodnym siarczanem sodowym benzen oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Estry oczyszcza się stosując destylację frakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem; wydajność 50–60%.

14.3.4. Otrzymywanie *p*-toluenosulfonianów† [4]

3–5 g odpowiedniego alkoholu w 50–75 cm^3 suchej pirydyny umieszcza się w kolbie Erlenmeyera zamykanej korkiem szlifowym. Roztwór oziębia się w łaźni z lodem do temp. 0°C i dodaje chlorek *p*-toluenosulfonylowy†† (stosunek molowy alkoholu do chlorku *p*-toluenosulfonylowego 1:2). Roztwór pozostawia się w lodówce na 12–24 h†††. Mieszaninę wylewa się do 300–400 cm^3 wody z lodem. Estry oleiste ekstrahuje się eterem dietylowym, rozdziela warstwy, suszy i po usunięciu rozpuszczalnika oczyszcza przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Estry krystaliczne odsącza się z roztworu wodnego i krystalizuje z eteru naftowego lub z benzenu. Uzyskane estry należy przechowywać w lodówce. Wydajność reakcji około 60%.

14.3.5. Otrzymywanie amidów kwasów sulfonowych



W celu otrzymania sulfonamidu stosuje się duży nadmiar 25%-owego amoniaku lub równoważną ilość aminy. Roztwór wodny amoniaku lub aminy umieszcza się w kolbie i dodaje z wkraplacza lub porcjami odpowiedni chlorek sulfonylowy, w temperaturze około 60°C. Po wkropleniu zawartość kolby ogrzewa się w ciągu 2–3 h. Po oziębieniu sulfonamid odsącza się i krystalizuje z wody lub z rozcieńczonego wodą alkoholu. Wydajność reakcji około 80%.

---

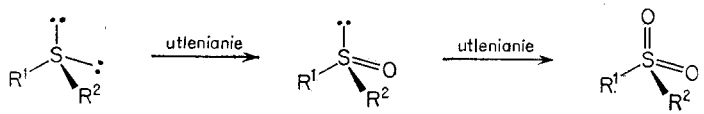
† Przy otrzymywaniu *p*-toluenosulfonianów należy zwracać uwagę, by nie przekraczać temperatury pokojowej oraz unikać wilgoci powodującej hydrolizę.

†† Używany w reakcji chlorek *p*-toluenosulfonylowy powinien być świeżo krystalizowany wg przepisu podanego w [4].

††† Sterycznie zatłoczone alkohole wymagają dłuższego czasu reakcji.

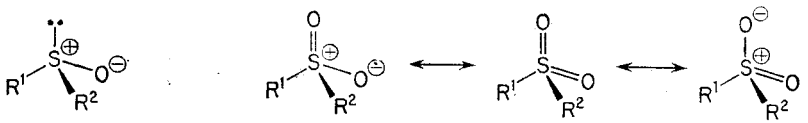
14.4. SULFOTLENKI I SULFONY

Reakcja utleniania sulfidów do sulfotlenków i sulfonów, obok reakcji zilustrowanych na rys. 14.3, stanowi dalszy przykład reakcji, w wyniku której otrzymuje się związki siarkoorganiczne o wyższej liczbie koordynacyjnej siarki:



sulfid sulfotlenek sulfon

We wszystkich tych związkach atom siarki zachowuje budowę tetraedryczną, z tym, że kąty tetraedru ulegają deformacji. Do chwili obecnej nie został jeszcze w pełni wyjaśniony charakter powstającego w tych reakcjach wiązania między atomem siarki i tlenu. Ze względu na znaczną polarność wiązania, o czym świadczy m.in. duży moment dipolowy sulfotlenków alifatycznych ($\cong$ 3,9 D), przypisuje się wiązaniu S—O charakter wiązania pojedynczego, z następującym rozkładem ładunków:



sulfotlenek sulfon

Nie wyklucza się jednakże możliwości, że polarność wiązania S—O może być wynikiem utworzenia wiązania podwójnego typu d_{π}–p_{π}.

Częstość pasm absorpcyjnych odpowiadająca drganiom rozciągającym wiązania S—O wskazuje na wiązanie podwójne, natomiast długość wiązania S—O, wynosząca średnio 0,143 nm, jest długością pośrednią między długością obliczoną teoretycznie dla wiązania pojedynczego i podwójnego. Co więcej, długość ta pozostaje prawie niezmieniona niezależnie od charakteru związku (tlenki siarki, sulfotlenki, sulfony). Niewielkie zróżnicowanie jest tylko wynikiem wpływu podstawników. Wydaje się więc, że wiązanie siarka–tlen jest specyficznym rodzajem wiązania podwójnego, nie będącego analogiem wiązania $\rangle C{=}O$ czy —N=O, natomiast bardzo zbliżone charakterem do wiązania $\rangle P{=}O$. Toteż zapis wiązania siarka–tlen jako wiązania podwójnego, podany w powyższych wzorach, można uważać za prawidłowy i konsekwentnie stosować we wszystkich omawianych tu typach związków.

W reakcjach utleniania sulfidów jako czynniki utleniające stosuje się najczęściej 30%-owy roztwór nadtlenku wodoru, nadtlenokwasy, nadmanganian potasowy lub metanadjodan sodowy. Reakcja może być z łatwością zatrzymana na etapie sulfotlenku, o ile prowadzi się ją w niskiej temperaturze i przy zastosowaniu stechiometrycznej ilości lub niewielkiego nadmiaru czynnika utleniającego **14.4.1.** Energiczne utlenianie w podwyższone temperaturze prowadzi do sulfonów **14.4.2.** Widma UV, IR i PMR ułatwiają kontrolę

reakcji, identyfikację i ocenę czystości otrzymywanych związków. Niektóre właściwości sulfotlenków i sulfonów otrzymanych opisanymi metodami zebrane są w tab. 14.8.

Sulfotlenki alkilowe i aryloalkilowe, w odróżnieniu od sulfonów, które nie wykazują absorpcji związanej z obecnością wiązania S=O w obszarze powyżej 200 nm, absorbują w zakresie 250–235 nm ($\log \varepsilon = 3{,}5$–$3{,}8$). W widmach sulfotlenków β,γ-nienasyconych i sulfotlenków fenylowych obserwuje się batochromowe przesunięcie absorpcji. W widmach IR pasma charakterystyczne o dużej intensywności związane są z drganiami rozciągającymi wiązania S=O. Pasmo to dla sulfotlenków pojawia się w pobliżu 1050 cm^{-1}, a w widmach sulfonów, wykonanych w roztworze CCl_4, występują dwa charakterystyczne obszary absorpcji w rejonie 1330–1318 i 1165 ± 18 cm^{-1}. Obserwuje się nieznaczne obniżenie częstości absorpcji w widmach wykonanych w stanie stałym. Częstości rezonansowe protonów w widmach PMR alifatycznych sulfidów, sulfotlenków i sulfonów zebrano w tab. 14.7.

Tabela 14.7

Średnie przesunięcia chemiczne δ[ppm] protonów alifatycznych przy różnych odległościach od podstawnika†

Protony w grupie	Podstawnik	Odległość od podstawnika		
		α	β	γ
CH_3	S	2,02	1,24	0,97
	SO	2,41	1,24	1,08
	SO_2	2,80	1,37	1,09
CH_2	S	2,43	1,51	1,44
	SO	2,53	1,72	1,57
	SO_2	2,90	1,72	1,60
CH	S	2,77	1,74	1,55
	SO	2,56	2,30	1,65
	SO_2	3,03	2,26	1,70

† Dane wg Taddei F. i Zauli C. w „Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry", wyd. B. Pesce, Academic Press 1965, str. 179 (średnie odchylenie wynosi 0,05 ppm).

14.4.1. Otrzymywanie sulfotlenków przez utlenianie sulfidów

Metoda A. Utlenianie nadtlenkiem wodoru. W kolbie, zaopatrzonej we wkraplacz i mieszadło mechaniczne lub magnetyczne, umieszcza się odpowiedni sulfid i stopniowo wprowadza równomolową ilość 30%-owego roztworu H_2O_2 i lodowatego kwasu octowego (przygotowuje się roztwór H_2O_2 w 100%-owym kwasie octowym). Mieszaninę pozostawia się na 48 h w temperaturze pokojowej; wskazane jest ciągłe mieszanie roztworu. Negatywny wynik próby z papierkiem jodoskrobiowym świadczy o zakończeniu reakcji. Mieszaninę rozcieńcza się wodą lub ostrożnie zobojętnia stałym węglanem potasowym i uzyskany sulfotlenek ekstrahuje kilkakrotnie chloroformem. Połączone warstwy chloroformowe przemywa się kilkakrotnie wodą, roztworem węglanu potasowego, ponownie wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Chloroform usuwa się przez destylację pod

zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość w zależności od konsystencji oczyszcza się przez destylację, krystalizację lub sublimację. Do krystalizacji stosuje się eter naftowy, eter dietylowy lub chlorek metylenu. Wydajność reakcji wynosi 70–80%.

Metoda B. Utlenianie metanadjodanem sodowym [5].

$$R_2S + NaIO_4 \rightarrow R_2S{=}O + NaIO_3$$

Odpowiedni sulfid dodaje się do wodnego 0,5 molowego roztworu metanadjodanu sodowego stosowanego w słabym nadmiarze (0,105 mola na 0,1 mola sulfidu). Podczas dodawania sulfidu kolbę chłodzi się w łaźni z lodem i wodą, utrzymując temperaturę około 0°C. Po dodaniu sulfidu roztwór nadal miesza się w tej temperaturze przez 10–12 h. Wytrącony jodan sodowy odsącza się, a przesącz ekstrahuje chloroformem. Połączone warstwy chloroformowe suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym. Chloroform usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany sulfotlenek oczyszcza się podobnie jak w metodzie A. Wydajność reakcji wynosi 80–90%.

Jeżeli stosowany sulfid jest słabo rozpuszczalny w wodzie, reakcję można prowadzić w wodnym roztworze metanolu. Po odsączeniu wytrąconego jodanu metanol usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie postępuje jak wyżej, zaczynając od ekstrakcji chloroformem.

Metoda C. Utlenianie kwasem nadbenzoesowym.

$$R_2S + C_6H_5COOOH \rightarrow R_2S{=}O + C_6H_5COOH$$

Sulfid rozpuszcza się w eterze dietylowym i roztwór oziębia do temp. −10°C, po czym, mieszając, dodaje się eterowy roztwór kwasu nadbenzoesowego. Po zakończeniu reakcji (negatywna próba z papierkiem jodoskrobiowym) dodaje się amoniak do zobojętnienia roztworu i po odsączeniu benzoesanu amonowego eter usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskany sulfotlenek oczyszcza się jak podano w metodzie A. Wydajność reakcji wynosi 70–80%.

14.4.2. Otrzymywanie sulfonów przez utlenianie sulfidów lub sulfotlenków

Do kolby trójszyjnej zaopatrzonej we wkraplacz, mieszadło mechaniczne lub magnetyczne i chłodnicę zwrotną, zawierającej 0,1 mola cząsteczek sulfidu rozpuszczonego w 200 cm^3 lodowatego kwasu octowego i oziębionego do temp. 5°C, wprowadza się powoli, mieszając, 100 cm^3 30%-owego roztworu H_2O_2 i pozostawia na 48 h w temperaturze pokojowej (wskazane jest stałe mieszanie roztworu). Następnie zawartość kolby ogrzewa się przez 3–4 h w temperaturze około 60°C. Po oziębieniu nadmiar kwasu octowego oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a sulfon oczyszcza przez krystalizację z mieszaniny eteru naftowego i benzenu lub eteru dietylowego. Wydajność reakcji wynosi 70–80%.

W podobny sposób, stosując nadmiar H_2O_2 i kwasu octowego oraz ogrzewając roztwór do temp. 60°C utlenia się sulfotlenki do odpowiednich sulfonów (tab. 14.8).

Tabela 14.8

Otrzymywanie sulfotlenków i sulfonów przez utlenianie sulfidów

Substrat	Metoda	Produkt			
		wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	$\nu_{S=O}$ [cm^{-1}]
Sulfid Dietylowy *1*	**14.4.1 B**	sulfotlenek $(C_2H_5)_2SO$ *2*	89/20	—	1047
Di-*tert*-butylowy *3*	**B**	(*tert*-$C_4H_9)_2SO$† *4*	—	64	1012
Diwinylowy *5*	**C**	$(CH_2=CH)_2SO$ *6*	70/15	—	—
Difenylowy *7*	**A lub C**	$(C_6H_5)_2SO$ *8*	—	71	1033
Fenylowo-metylowy *9*	**B**	$C_6H_5—SOCH_3$ *10*	116/2	30	1045
Metylowo-*p*-nitrofenylowy *11*	**A**	$CH_3—SO—C_6H_4NO_2$-*p*†† *12*	—	149	1054
Dibenzylowy *13*	**A lub C**	$(C_6H_5CH_2)_2SO$ *14*	—	134	1025
4-(*p*-Chlorofenylo)tian *15*	**B**	*cis*-4-(*p*-$ClC_6H_4)C_5H_9SO$††† *16*	—	173	—
Sulfid Etylowo-metylowy *17*	**14.4.2**	sulfon $C_2H_5—SO_2—CH_3$ *18*	—	32	dwa silne pasma w rejonach 1300 i 1100
Dietylowy *19*		$(C_2H_5)_2SO_2$ *20*	—	69	
Etylowo-propylowy *21*		$C_2H_5—SO_2—C_3H_7$-*n* *22*	—	23	
Dipropylowy *23*		(*n*-$C_3H_7)_2SO_2$ *24*	—	28	
Butylowo-etylowy *25*		*n*-$C_4H_9—SO_2—C_2H_5$ *26*	—	49	
Di-*tert*-butylowy *27*		(*tert*-$C_4H_9)_2SO_2$ *28*	—	128	
Fenylowo-metylowy *29*		$C_6H_5—SO_2—CH_3$ *30*	—	89	
Metylowo-*p*-nitrofenylowy *31*		$CH_3—SO_2—C_6H_4—NO_2$-*p* *32*	—	141	
4-(*p*-Chlorofenylo)tian *33*		4-(*p*-$ClC_6H_4)C_5H_9SO_2$ *34*	—	208	

† Krystalizacja z *n*-heksanu, sublimacja 30°C/45 Pa.

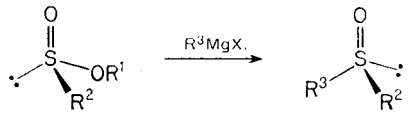
†† Utlenianie w roztworze kwasu octowego z dodatkiem kwasu siarkowego.

††† Otrzymuje się mieszaninę 70% produktu *cis* i 30% produktu *trans*. Czysty *cis*-sulfotlenek można wyodrębnić przez rekrystalizację z octanu etylu.

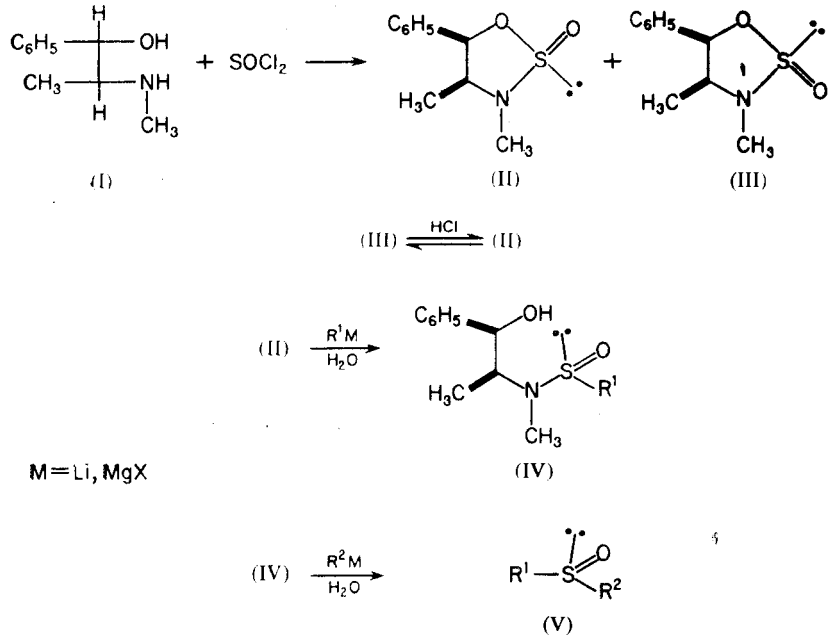
14.5. SULFOTLENKI CHIRALNE (SYNTEZA ASYMETRYCZNA)

Omówiona w **14.4.1** metoda otrzymywania sulfotlenków przez utlenianie sulfidów jest mało stereospecyficzna.

Ogólnie stosowana metoda syntezy asymetrycznej chiralnych sulfotlenków, opracowana przez Andersona [6], polega na reakcji estrów kwasów sulfinowych z odczynnikiem Grignarda:



Na podstawie badań ORD stwierdzono, że reakcja Grignarda, obejmująca nukleofilowy atak na atom siarki, przebiega z inwersją konfiguracji. Jako związek wyjściowy stosuje się optycznie czynny ester kwasu sulfinowego, np. sulfinian (—)-mentylu; można też stosować sulfinian mentylu wzbogacony epimerycznie. Stwierdzono bowiem, że w reakcji z odczynnikiem Grignarda stosunek enancjomerów w produkcie reakcji jest równy stosunkowi diastereoizomerów w wyjściowym sulfinianie.



Rys. 14.6. Asymetryczna synteza chiralnych sulfotlenków wg Wudla i Lee [7]

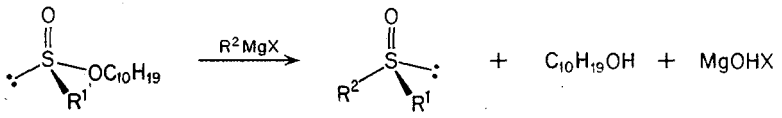
Metoda prowadząca do uzyskania chiralnych sulfotlenków, opracowana przez Wudla i Lee [7], polega na cyklu reakcji przedstawionych na rys. 14.6. (—)-Efedryna (I) reaguje z chlorkiem tionylu dając z dobrą wydajnością (60–80%) mieszaninę chiralnych S-tlenków oksotiazolidyny (II) i (III) w stosunku 80:20. Lepiej rozpuszczalny diastereoizomer

(III) może być następnie przeprowadzony w (II), co zwiększa jeszcze stereospecyficzność procesu. Stosując kolejno związek magnezo- lub litoorganiczny R^1M i R^2M uzyskuje się sulfotlenek (V) o konfiguracji wyjściowego S-tlenku oksotiazolidyny (II), ponieważ obie reakcje przebiegają z inwersją konfiguracji. W omówionej syntezie osiąga się lepszą wydajność sulfotlenków alifatycznych niż w przypadku stosowania jako substratów estrów kwasów sulfinowych.

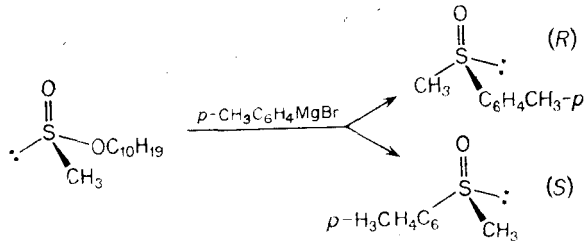
Metoda otrzymywania α,β-nienasyconych sulfotlenków chiralnych, w której wykorzystuje się optycznie czynny sulfotlenek α-fosforylowy, została opracowana przez grupę polskich badaczy [8].

W syntezach asymetrycznych, poza ogólną wydajnością reakcji, ustala się wydajność optyczną, oznaczającą wydajność procesu w odniesieniu do jednego enancjomeru. Istotne jest także ustalenie czystości optycznej uzyskanego produktu.

Zastosowanie jako substancji wyjściowej optycznie czystego diastereoizomeru estru (−)-mentylowego kwasu sulfinowego prowadzi do uzyskania z dobrą wydajnością jednej z enancjomerycznych odmian sulfotlenku:



Przy użyciu mieszaniny diastereoizomerycznych sulfinianów otrzymuje się mieszaninę enancjomerów (*R*) i (*S*) odpowiedniego sulfotlenku, zwykle z przewagą jednego ze składników. Przykładem może być reakcja, w której przez działanie na mieszaninę (±) estrów (−)-mentylowych kwasu metanosulfinowego powstaje mieszanina sulfotlenków (*R*) i (*S*) z przewagą enancjomeru (*R*):



14.5.1. Otrzymywanie sulfotlenków optycznie czynnych

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną chroniącą przed dostępem wilgoci, umieszcza się ester (−)-mentylowy odpowiedniego kwasu sulfinowego† (otrzymany w reakcji opisanej w **14.2.6**). 0,1 mola cząsteczek estru rozpuszcza

† Jeżeli związkiem wyjściowym ma być jeden diastereoizomer, ester należy krystalizować wielokrotnie, aż do uzyskania stałej wartości kąta skręcenia.

Otrzymywanie sulfotlenków chiralnych

Substrat		Produkt			
ester	odczynnik Grignarda	wzór	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	$[\alpha]_D^t$ [C°]
(−)-Mentylowy kwasu (−)-*p*-toluenosulfinowego† *1*	bromek benzylomagnezowy *2*	(*R*)-$C_6H_5CH_2$—SO—$C_6H_4CH_3$-*p*†† *3*	—	164	+94,6 (*c* = 2, aceton) *t* = 22°C
(−)-Mentylowy kwasu (−)-*p*-toluenosulfinowego† *1*	bromek *tert*-butylomagnezowy *4*	(*R*)-*tert*-C_4H_9—SO—$C_6H_4CH_3$-*p*††† *5*	—	90	+190 (etanol) *t* = 25°C
(−)-Mentylowy kwasu (±)-metanosulfinowego *6*	bromek fenylomagnezowy *7*	(*R*)-+(*S*)-CH_3—SO—C_6H_5 *8*	140/18,70	—	(*R*)-(+) +128 (*c* = 152, etanol) *t* = 25°C (*S*)-(−) −127,5 (*c* = 2,2 aceton) *t* = 28°C
(−)-Mentylowy kwasu (±)-metanosulfinowego *6*	bromek *p*-tolilomagnezowy *9*	(*R*)-+(*S*)-CH_3—SO—C_6H_4—CH_3-*p* *10*	—	73	(*R*)-(+) +180,5 (*c* = 2,5, aceton) *t* = 25°C

† $[\alpha]_D^{22} - 191°$ (*c* = 4, aceton); t. t. 105–106°C.

†† Mieszaninę poreakcyjną ekstrahuje się chlorkiem metylenu, po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość przemywa się *n*-pentanem i krystalizuje z wodnego roztworu etanolu.

††† Po usunięciu eteru pozostałość destyluje się z parą wodną z roztworu zalkalizowanego 20%-owym roztworem wodorotlenku potasowego. Destylat poddaje się ekstrakcji eterem dietylowym.

się w 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego i po oziębieniu do temp. $-10°C$, mieszając, wkrapla się roztwór odczynnika Grignarda w bezwodnym eterze dietylowym (stosunek molowy odczynnika Grignarda do estru wynosi 1,5:1; patrz rozdz. 8 — otrzymywanie odczynnika Grignarda). Po wkropleniu, co trwa zwykle około 1 h, roztwór powoli (w czasie 1–2 h) doprowadza się do temperatury pokojowej, nie przerywając mieszania. Następnie mieszaninę hydrolizuje się nasyconym wodnym roztworem chlorku amonowego aż do całkowitego wytrącenia soli nieorganicznych i uzyskania klarownego roztworu nad osadem. Roztwór po zdekantowaniu przenosi się do rozdzielacza, a osad przemywa kilkakrotnie eterem dietylowym. Warstwy eterowe łączy się, przemywa 10%-owym roztworem kwasu solnego, 10%-owym roztworem węglanu sodowego do zobojętnienia i kilkakrotnie wodą, po czym suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem ocenia się czystość uzyskanego produktu następującymi metodami:

1) stosując chromatografię gazową sprawdza się stopień zanieczyszczenia mentolem;

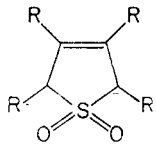
2) za pomocą widma IR sprawdza się zanieczyszczenie wyjściowym estrem (dla sulfotlenków pasmo $\nu_{S=O}$ występuje ok. 1050 cm^{-1}, natomiast w widmach estrów pojawia się przy 1140 cm^{-1}; pasmo to nie powinno być obecne w widmie produktu).

Jeżeli produkt zawiera zanieczyszczenia mentolem, poddaje się go oczyszczaniu na kolumnie chromatograficznej wypełnionej Florisilem i eluuje chloroformem.

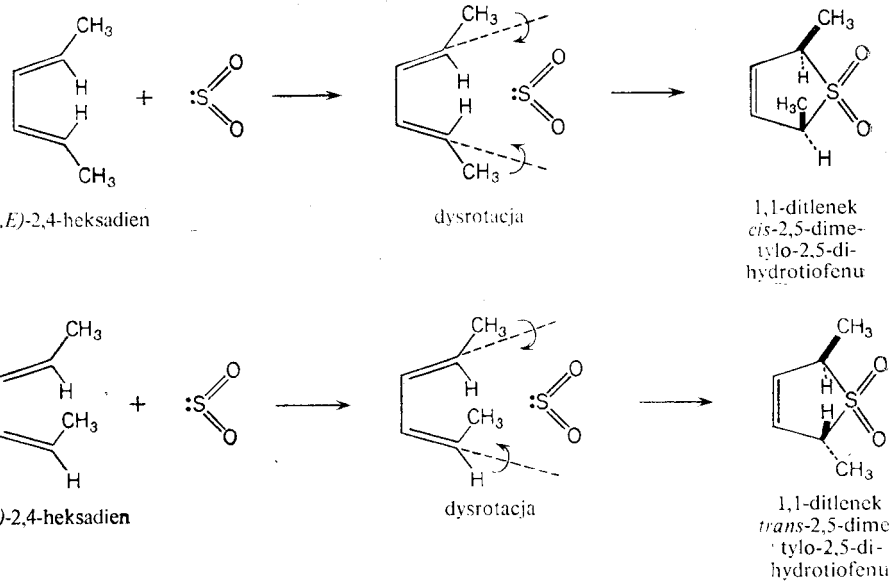
W przypadku zanieczyszczenia estrem produkt hydrolizuje się rozcieńczonym roztworem kwasu solnego w ciągu 10–12 h, stosując mieszadło magnetyczne. Następnie ekstrahuje się eterem dietylowym, używając 3–5 porcji po 50 cm^3. Ekstrakty eterowe przemywa się wodą, 10%-owym roztworem węglanu sodowego, ponownie wodą i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po usunięciu eteru oczyszczany produkt poddaje się destylacji lub krystalizacji. Jeżeli dysponuje się danymi dla związków optycznie czystych, ustala się stopień czystości optycznej produktu na podstawie pomiaru kąta skręcenia lub widm PMR. Chiralne sulfotlenki otrzymane tą metodą scharakteryzowane są w tab. 14.9.

14.6. REAKCJE CHELETROPOWE Z UDZIAŁEM SULFONÓW CYKLICZNYCH

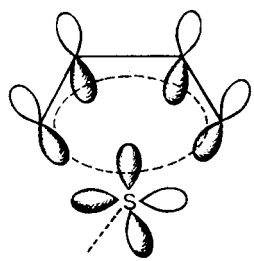
Nienasycone cykliczne sulfony o wzorze ogólnym



gdzie R = H lub CH_3, otrzymuje się przez 1,4-addycję dwutlenku siarki do sprzężonych acyklicznych dienów. Reakcja jest wysoce stereospecyficzna i prawdopodobnie jest jedną z najlepiej przebadanych reakcji cheletropowych. Stereospecyficzność reakcji przejawiająca się w *cis*-addycji wiąże się ze sposobem zamykania pierścienia w procesie dysrotacyjnym, przedstawionym w równaniu strzałkami skierowanymi do wewnątrz:



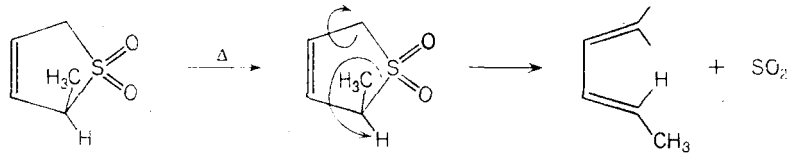
W wyniku reakcji dwutlenku siarki z (*E*, *E*)-2,4-heksadienem otrzymuje się wyłącznie 1,1-ditlenek *cis*-2,5-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu, podczas gdy reakcja SO_2 z (*Z*, *E*)-2,4-heksadienem prowadzi do izomeru *trans*. Ten stereospecyficzny przebieg reakcji stanowi potwierdzenie reguł sformułowanych przez Woodwarda i Hoffmanna, jest bowiem uwarunkowany symetrią orbitali molekularnych w stanie podstawowym. W omawianym przypadku w stanie przejściowym (rys. 14.7) tworzy się układ aromatyczny 6π-elektronowy, wymagający reorganizacji nieparzystej ilości par elektronowych (4 + 2 elektrony π). W takim przypadku reguły Woodwarda–Hoffmanna przewidują, że przemiana termiczna związana jest z dysrotacyjnym zamknięciem pierścienia, narzucającym określoną stereochemię produktu.



Rys. 14.7. Stan przejściowy w reakcji dwutlenku siarki z acyklicznym dienem sprzężonym

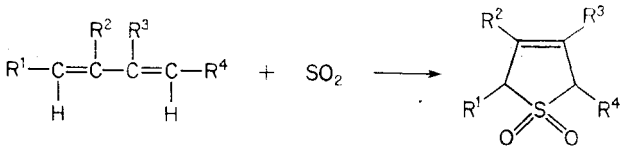
Powstające w powyższej reakcji pochodne 1,1-ditlenku 2,5-dihydrotiofenu (nazwa zwyczajowa sulfolen-3) stanowią dogodny materiał wyjściowy do otrzymywania na skalę laboratoryjną skoniugowanych dienów o określonej izomerii geometrycznej, wykorzystywanych następnie do stereospecyficznych reakcji, np. reakcji Dielsa–Aldera [9]. W podwyższonej temperaturze (100–300°C) następuje rozerwanie pierścienia połączone z utratą SO_2. W reakcji tej, która jest również reakcją cheletropową przebiegającą dysrotacyjnie

i stereospecyficznie, otrzymuje się wyłącznie jeden izomeryczny dien, np. (*E*)-2,4-pentadien powstaje podczas pirolizy 1,1-ditlenku 2-metylo-2,5-dihydrotiofenu:



Pełne omówienie poruszonych tu zagadnień z podaniem definicji użytych terminów przekracza ramy tej książki. Zainteresowani mogą znaleźć szersze opracowanie tematu w publikacjach [10 a,b i 11].

14.6.1. Otrzymywanie metylowych pochodnych 1,1-ditlenku 2,5-dihydrotiofenu



Butelkę ze szkła odpornego na ciśnienie owija się siatką miedzianą i wstawia do łaźni wypełnionej mieszaniną stałego CO_2 i acetonu w celu ochłodzenia jej do temperatury

Tabela 14.10

Otrzymywanie nienasyconych pięcioczłonowych sulfonów

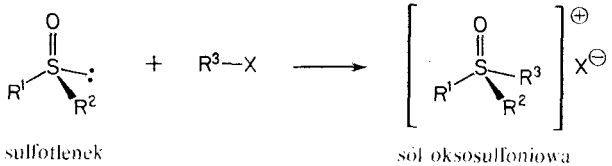
Substrat	Produkt	
	nazwa	t. t. [°C] (rozpuszczalnik, temp. [°])
Izopren *1*	1,1-ditlenek 3-metylo-2,5-dihydrotiofenu† *2*	63 (woda, 50)
2,4-Pentadien *3*	1,1-ditlenek 2-metylo-2,5-dihydrotiofenu *4*	wysokowrzący olej
2,3-Dimetylobutadien *5*	1,1-ditlenek 3,4-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu *6*	135 (woda, 50)
2-Metylo-1,3-pentadien *7*	1,1-ditlenek 2,4-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu *8*	41 (eter dietylowy, wrzenie)
(2*E*, 4*E*)-2,4-Heksadien *9*	1,1-ditlenek *cis*-2,5-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu *10*	43 (pentan, wrzenie)
(2*Z*, 4*E*)-2,4-Heksadien *11*	1,1-ditlenek *trans*-2,5-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu *12*	63 (tetrachlorek węgla, wrzenie)

† Widmo ^{13}C NMR 1,1-ditlenku 3-metylo-2,5-dihydrotiofenu zamieszczono w 2.5.6.

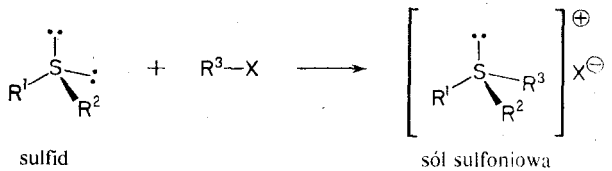
około −70°C. Do butelki wprowadza się 0,5 mola cząsteczek odpowiedniego dienu i dla uniknięcia polimeryzacji dodaje się hydrochinon lub pirogalol (1% ogólnej masy dienu). Następnie wprowadza się 0,05–0,1 mola cząsteczek skroplonego (temp. −73°C) dwutlenku siarki. Butelkę zamyka się szczelnie dopasowanym korkiem, który przed wypchnięciem zabezpiecza się okręcając go drutem. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej na 2–4 dni. Po otwarciu butelki mieszaninę przemywa się chloroformem lub metanolem. Rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem lub krystalizuje. Wydajność reakcji wynosi 60–80%. Wyższą wydajność uzyskuje się prowadząc reakcję w autoklawie, odpornym na działanie SO_2. Stałe fizyczne uzyskanych tą metodą sulfonów zebrane są w tab. 14.10.

14.7. SOLE SULFONIOWE I OKSOSULFONIOWE

Obecność wolnych par elektronowych na atomie siarki w sulfidach i sulfotlenkach nadaje tym związkom charakter odczynników nukleofilowych. Jako nukleofile atakują one zubożony elektronowo atom węgla, np. z halogenkami alkilowymi tworzą sole sulfoniowe lub oksosulfoniowe:



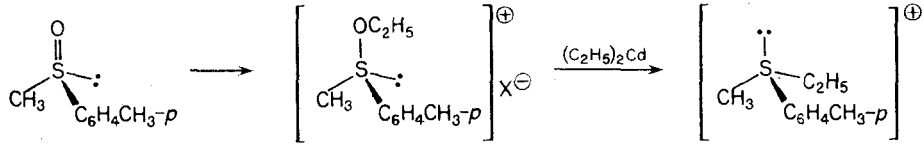
sulfotlenek — sól oksosulfoniowa



sulfid — sól sulfoniowa

Sole sulfoniowe i oksosulfoniowe powstają w reakcjach równomolowych ilości halogenków alkilu i sulfidów lub sulfotlenków w temperaturze pokojowej. Na ogół są to związki stałe, krystaliczne, dobrze rozpuszczalne w wodzie. Sole, w których grupy alkilowe R^1, R^2 i R^3 nie są sobie równe, są *związkami chiralnymi* i mogą być rozdzielone na enancjomery; brak jednak dotychczas danych o ich konfiguracji absolutnej.

Optycznie czynne sole sulfoniowe mogą być otrzymywane z soli alkoksysulfoniowych, uzyskanych z optycznie czynnych sulfotlenków, działaniem odczynników alkilokadmowych [12]:



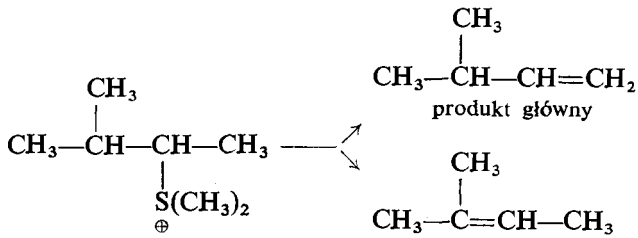
optycznie czynny sulfotlenek — sól alkoksysulfoniowa — optycznie czynny kation soli sulfoniowej

Na skutek racemizacji zachodzącej w mieszaninie reakcyjnej w temperaturze pokojowej, otrzymana sól traci powoli czynność optyczną.

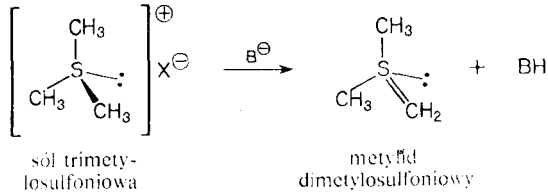
Sole sulfoniowe znajdują zastosowanie jako czynniki alkilujące, np. w reakcji czwartorzędowania amin:

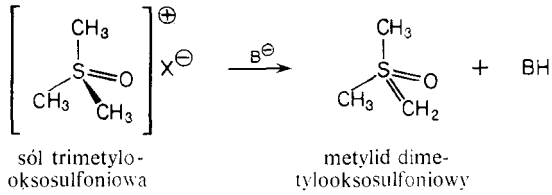
$$(CH_3)_3N: + (CH_3)_3\overset{\oplus}{S}X^{\ominus} \rightarrow (CH_3)_4\overset{\oplus}{N}X^{\ominus} + (CH_3)_2S:$$

Podczas solwolizy sole sulfoniowe ulegają reakcji eliminacji z utworzeniem alkenu zgodnie z *regułą Hofmanna*, która głosi, że w wyniku eliminacji powstaje preferencyjnie alken najmniej podstawiony:



W ostatnich latach sole sulfoniowe i oksosulfoniowe znalazły szerokie zastosowanie jako półprodukty w syntezie organicznej, głównie w syntezach związków heterocyklicznych. Przyczyną tego zainteresowania jest zdolność do tworzenia w reakcji z silnymi zasadami ylidów siarkowych:

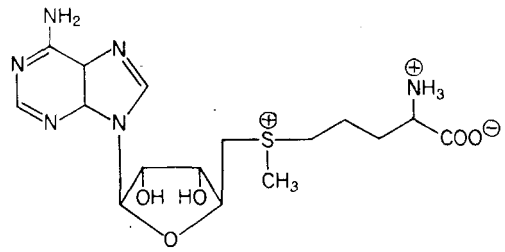




Obydwa rodzaje ylidów siarkowych biorą udział w wielu reakcjach, których przykłady podano w podrozdz. 14.8.

Sole sulfoniowe są dość znacznie rozpowszechnione w przyrodzie. Z kapusty i innych roślin wyizolowano S-metylo-L-metioninę i przypuszcza się, że może ona pełnić istotną rolę w biosyntezie metioniny. Sól sulfoniowa, o wzorze podanym dalej, powstaje w wyniku enzymatycznej syntezy trifosforanu adenozyny i L-metioniny, i bierze udział w enzymatycznym metylowaniu kwasu guanidylooctowego. Tak więc, dzięki roli jaką odgrywają

w organizmach żywych i w syntezie, sole sulfoniowe i oksosulfoniowe stają się przedmiotem coraz większego zainteresowania.



sól sulfoniowa S-adenozylo-L-metioniny

Dogodna identyfikacja soli sulfoniowych opiera się na widmach PMR. Sygnały protonów $\overset{\oplus}{S}—CH_3$ lub $\overset{\oplus}{S}—CH_2$ występują odpowiednio przy 3,28–3,30 ppm i 3,64–3,65 ppm, a więc w obszarze umożliwiającym ich łatwe odróżnienie od innych protonów cząsteczki.

14.7.1. Otrzymywanie jodków alkilosulfoniowych

$$R^1—S—R^2 + CH_3I \rightarrow R^1R^2CH_3\overset{\oplus}{S}I^{\ominus}$$

Jodki trialkilosulfoniowe otrzymuje się przez bezpośrednie działanie sulfidów i świeżo destylowanego jodku metylu w temperaturze pokojowej. Po kilku godzinach wytrąca się osad, który po odsączeniu osusza się w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 (tab. 14.11).

Tabela 14.11

Otrzymywanie soli trialkilosulfoniowych

Substraty		Produkt		
sulfid	jodek alkilu	wzór	t. t. [°C]	ν_{S-CH_3} [cm^{-1}]
$(CH_3)_2S$	CH_3I	$(CH_3)_3\overset{\oplus}{S}\ I^{\ominus}$ *1*	211 (rozkład)	1332 1301
$(C_2H_5)_2S$	C_2H_5I	$(C_2H_5)_3\overset{\oplus}{S}\ I^{\ominus}$ *2*	145 (rozkład)	1340 1310
$(CH_3)_2S$	*tert*-C_4H_9I†	*tert*-$C_4H_9\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2\ I^{\ominus}$ *3*	160 (rozkład)	—
$(CH_3)_2S$	*tert*-$C_5H_{11}I$†	*tert*-$C_5H_{11}\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2I^{\ominus}$†† *4*	—	—

† Reakcję prowadzi się w roztworze nitrometanu.
†† Krystalizacja z alkoholu etylowego.

14.7.2. Otrzymywanie jodku trimetylooksosulfoniowego [13]

$$(CH_3)_2S{=}O + CH_3I \rightarrow (CH_3)_3\overset{\oplus}{S}{=}O\overset{\ominus}{I}$$

Roztwór 96 g (1,23 mola) sulfotlenku dimetylowego i 180 cm^3 świeżo destylowanego jodku metylu ogrzewa się przez trzy dni w atmosferze azotu. W tym czasie wytrąca się osad, który po odsączeniu przemywa się chloroformem, krystalizuje z wody i suszy w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5.

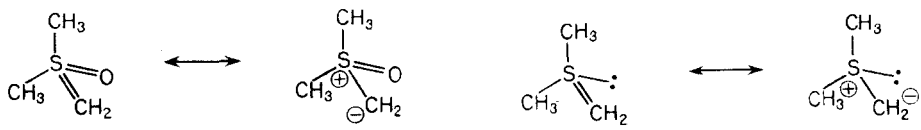
14.7.3. Otrzymywanie chlorku trimetylooksosulfoniowego [14]

$$2(CH_3)_3\overset{\oplus}{S}{=}O\overset{\ominus}{I} + Cl_2 \rightarrow 2(CH_3)_3\overset{\oplus}{S}{=}O\overset{\ominus}{Cl} + I_2$$

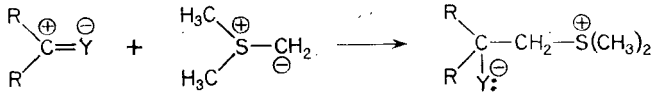
30 g (0,136 mola) jodku trimetylooksosulfoniowego rozpuszcza się w 300 cm^3 wody destylowanej i ogrzewa do temp. 50°C. Gazowy chlor wprowadza się do roztworu aż do zaprzestania wydzielania się jodu. Po oziębieniu roztwór zlewa się znad jodu, a jod przemywa dwukrotnie (po 50 cm^3) wodą. Połączone roztwory wodne przemywa się eterem dietylowym tak długo, aż roztwory eterowe staną się bezbarwne. Roztwór wodny odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 45 cm^3 gorącego metanolu, oziębia, dodaje 45 cm^3 benzenu i pozostawia w lodówce do krystalizacji. Otrzymane bezbarwne kryształy odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 85°C (t.t. 220°C).

14.8. YLIDY SIARKOWE — ZASTOSOWANIE W SYNTEZACH

Ylidy siarkowe, których powstawanie scharakteryzowano reakcjami podanymi w podrozdz. 14.7, ze względu na swą reaktywność stanowią cenne półprodukty w wielu syntezach organicznych. Zainteresowanie tego typu związkami pojawiło się po stwierdzeniu dużej przydatności ylidów fosforowych. Ponieważ tworzenie soli oniowych jest charakterystyczne zarówno dla fosforu jak i siarki, wydawało się słuszne poszukanie odpowiedników ylidów fosforowych wśród związków siarki. Do najczęściej wykorzystywanych w reakcjach należą metylid dimetylosulfoniowy i metylid dimetylooksosulfoniowy, których wzory przedstawiono poniżej. Obydwa ylidy są nukleofilami i obydwa działają jako przenośniki $—CH_2$ do centrów elektrofilowych niektórych wiązań nienasyconych, jak C=O, C=N, C=S, a także C=C. Ten rodzaj reaktywności wynika z równowagi struktur, przedstawionej poniżej:



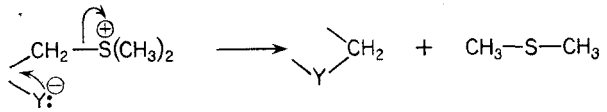
metylid dimetylooksosulfoniowy — metylid dimetylosulfoniowy



(1) (2) (3)

Y=O,N,S,C

Powstający z ataku ylidu (2) na substrat (1) produkt pośredni (3) zawiera centrum nukleofilowe Y: i może ulegać cyklizacji. Wewnątrzcząsteczkowe przegrupowanie i utrata cząsteczki sulfidu (lub sulfotlenku) prowadzi do produktu (5):

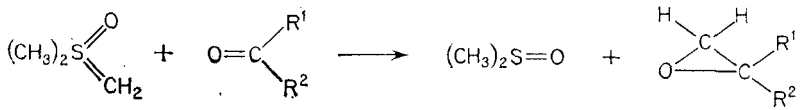


(4) (5)

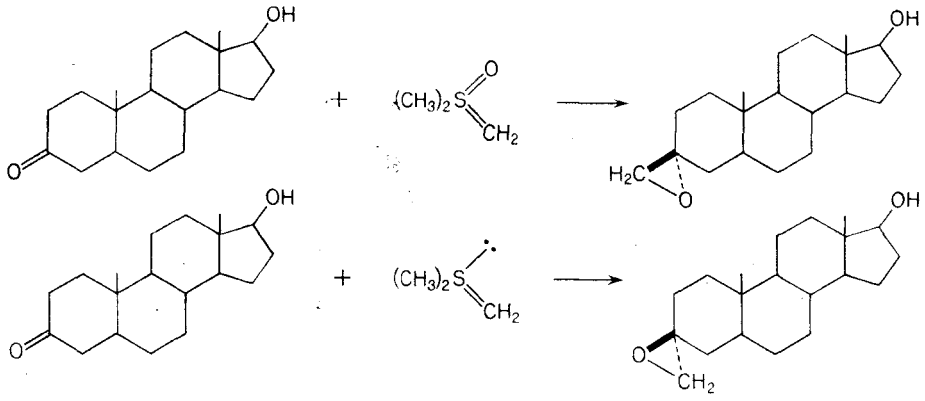
Identyczna reakcja zachodzi przy użyciu metylidów oksosulfoniowych, z tym, że w reakcji wydziela się cząsteczka sulfotlenku dimetylowego. Metylidy oksosulfoniowe ogólnie odznaczają się niższą reaktywnością niż ylidy sulfoniowe.

Poniżej podano przykłady kilku reakcji, w których wykorzystuje się metylidy do syntez związków heterocyklicznych, tworzenia epoksydów lub alkilowania.

A. Zastosowanie metylidów siarkowych w reakcjach tworzenia epoksydów jest bardzo korzystne, ponieważ główne produkty otrzymywane są z dużą wydajnością. Reakcja metylidu dimetylooksosulfoniowego ze związkami karbonylowymi prowadzi do otrzymania odpowiednich oksiranów:

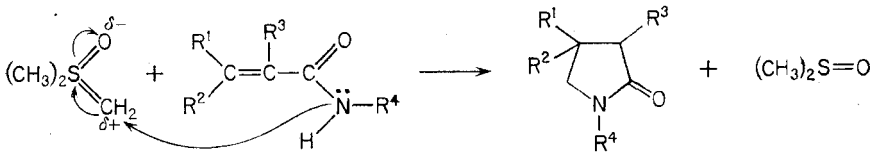


W reakcjach dihydrotestosteronu z metylidami siarkowymi obu typów powstają stereoizomery odpowiedniego związku epoksy† [15]:

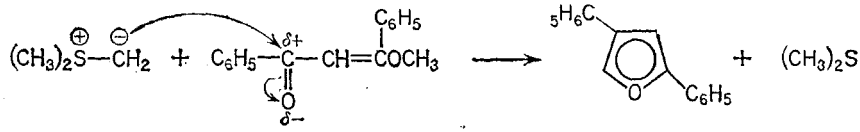


† Tej reakcji nie dają ylidy fosforowe.

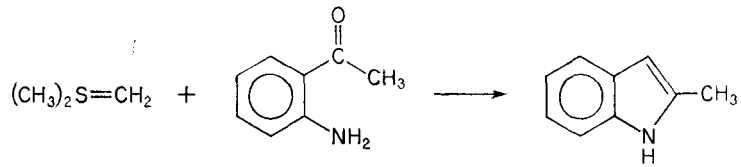
B. Otrzymywanie pochodnych 2-pirolidonu [16]:



C. Otrzymywanie pochodnych furanu [17]:

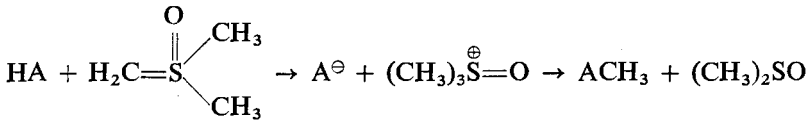


D. Otrzymywanie pochodnych indolu [18]:

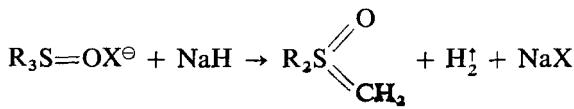


2-metyloindol
(wydajność 80%)

E. Związki o słabych właściwościach *kwasowych*, jak oksymy, fenole, kwasy karboksylowe, reagują z metylidami siarkowymi według następującego schematu:

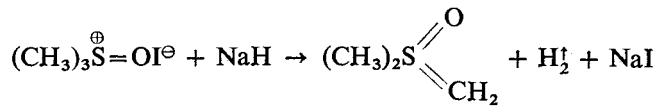


W reakcjach chemicznych ylidy sulfoniowe i oksosulfoniowe zachowują się podobnie. Różnice między nimi sprowadzają się do różnej trwałości, reaktywności i stereochemii addycji. Bardziej reaktywne, lecz mniej trwałe są ylidy sulfoniowe. W addycji do wiązań karbonylowych ylidy oksosulfoniowe tworzą wiązania ekwatorialne C—C, a ylidy sulfoniowe — wiązania aksjalne (por. przykład A). Ze względu na małą stabilność ylidów unika się ich wyodrębniania i stosuje się do syntez w postaci roztworów w sulfotlenku dimetylowym, tetrahydrofuranie lub dioksanie. Stężenie roztworu ylidu może być łatwo oznaczane przez miareczkowanie mianowanym roztworem kwasu w środowisku wodnym. Roztwór R_2SOCH_2 w DMSO, THF lub w dioksanie uzyskuje się działając na sól oksosulfoniową równomolową ilością wodorku sodowego w atmosferze azotu **14.8.1.** Reakcja jest silnie egzotermiczna i przebiega z gwałtownym wydzielaniem wodoru. Reakcję z chlorkiem trimetylooksosulfoniowym, ze względu na jego lepszą rozpuszczalność w THF niż w DMSO, można prowadzić w THF w temperaturze wrzenia **14.8.2**:



Metylid sulfoniowy powstaje w reakcji jodku trimetylosulfoniowego z równomolową ilością karboanionu metylosulfinylowego **14.8.3.** Reakcję prowadzi się w atmosferze azotu, z tym, że w odróżnieniu od metylidu oksosulfoniowego reakcję należy prowadzić w niskiej temperaturze (−10°C) w DMSO z dodatkiem THF, aby zapobiec krzepnięciu roztworu. Uzyskany roztwór metylidu wykorzystuje się natychmiast do dalszej reakcji, prowadzonej również w niskiej temperaturze, ponieważ w temperaturze pokojowej już w ciągu kilku minut następuje rozpad metylidu dimetylosulfoniowego. Stabilność roztworu zwiększa się przez obniżenie temperatury do 0°C lub niższej.

14.8.1. Otrzymywanie metylidu dimetylooksosulfoniowego z jodku trimetylooksosulfoniowego [14]



Odważoną ilość wodorku sodowego (50%-owa zawiesina w oleju mineralnym) umieszcza się w kolbie trójszyjnej i przemywa trzykrotnie eterem naftowym, za każdym razem dekantując ciecz znad osadu w celu usunięcia oleju mineralnego. W szyjkach kolby montuje się natychmiast mieszadło mechaniczne, chłodnicę zwrotną i cienki korek gumowy, pozwalający na wprowadzenie reagentów za pomocą strzykawki lekarskiej. Można też stosować wkraplacz kompensujący ciśnienie. U wylotu chłodnicy umieszcza się kran trójdrożny i łączy go ze źródłem azotu poprzez płuczkę osuszającą. Aparaturę podłącza się do pompy próżniowej i usuwa całkowicie resztki eteru naftowego. Wyłącza się pompę, wyrównuje ciśnienie i wprowadza przez szyjkę kolby odpowiednią ilość sproszkowanego, dokładnie wysuszonego jodku trimetylooksosulfoniowego. Aparaturę ponownie napełnia się azotem, powtarzając kilkakrotnie wypieranie powietrza i napełnianie kolbki azotem. Odłącza się dopływ azotu, wprowadzając w to miejsce zamknięcie rtęciowe. Sulfotlenek dimetylowy (świeżo destylowany znad CaH_2) o t. wrz. 64°C/530 Pa wprowadza się powoli strzykawką przez korek gumowy albo z wkraplacza kompensującego ciśnienie. Obserwuje się gwałtowne wydzielanie wodoru, które zanika po upływie 10–15 min. Otrzymaną mlecznobiałą zawiesinę odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem w suchym boksie, dla usunięcia wydzielonego jodku sodowego. Roztwór ylidu sączy się bezpośrednio do kolbki, w której ma być przechowywany. Z kolbki usuwa się powietrze i wprowadza azot. Otrzymany roztwór ylidu jest nietrwały; w temperaturze pokojowej rozkłada się w ciągu tygodnia. Roztwór w THF może być przechowywany przez kilka miesięcy w atmosferze suchego gazu obojętnego (argonu lub azotu) w temp. 0°C.

14.8.2. Otrzymywanie metylidu dimetylooksosulfoniowego z chlorku trimetylooksosulfoniowego [14]

Aparaturę zestawia się jak podano w **14.8.1.** W ten sam sposób wprowadza się wodorek sodowy jako 50%-ową zawiesinę w oleju mineralnym i po przemyciu eterem naftowym usuwa się olej przez dekantację. Po natychmiastowym zmontowaniu aparatury usuwa się

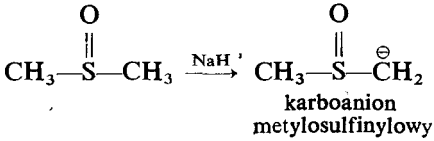
ślady eteru naftowego pod zmniejszonym ciśnieniem. Wyłącza się próżnię i wprowadza się 38,4 g (0,30 mola) chlorku trimetylooksosulfoniowego i 500 cm^3 tetrahydrofuranu. Aparaturę napełnia się azotem. Mieszając, zawartość kolby ogrzewa się do wrzenia. Na wstępie obserwuje się szybkie wydzielanie wodoru, zanikające po kilku minutach. Po upływie 2–3 h wydzielanie wodoru zwiększa się. Reakcję kończy się w ciągu 3–4 h, gdy ustanie wydzielanie wodoru, a w kolbie wytworzy się mlecznobiała warstwa zawiesiny chlorku sodowego. Po oziębieniu mieszaninę odsącza się, postępując jak podano w **14.8.1.** Przed użyciem ylidu do syntez, próbkę roztworu pobiera się strzykawką przez korek gumowy, dodaje wody i miareczkuje mianowanym roztworem HCl wobec fenoloftaleiny.

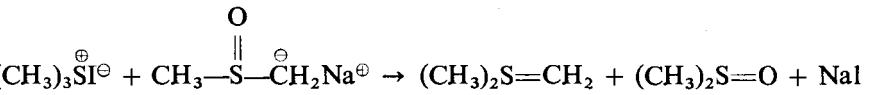
Można także uzyskiwać roztwór metylidu w dioksanie. Widmo PMR roztworu metylidu w dioksanie, wykonane w kuwecie pod N_2 i z dodatkiem TMS, wykazuje obok sygnałów pochodzących od protonów dioksanu (3,60 ppm) sygnały protonów CH_3 przy 3,14 ppm i protonów CH_2 przy 1,70 ppm (sygnał poszerzony).

14.8.3. Otrzymywanie metylidu dimetylosulfoniowego [14]

Pierwszy etap syntezy obejmuje otrzymanie roztworu karboanionu metylosulfinylowego. W tym celu do 50–60 cm^3 sulfotlenku dimetylowego, świeżo destylowanego znad CaH_2, dodaje się 0,1 mola cząsteczek wodorku sodowego w temp. 60–70°C w atmosferze azotu i roztwór miesza się do zaprzestania wydzielania się wodoru (ok. 45 min).

Uwaga! Należy zachować ostrożność wskazaną przy pracach z wodorkiem sodowym (patrz rozdz. 1).

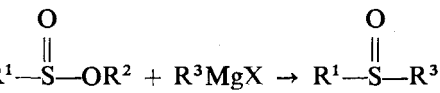




Otrzymany roztwór karboanionu metylosulfinylowego oziębia się do temperatury pokojowej, rozcieńcza równą objętością suchego tetrahydrofuranu (dla zapobieżenia krzepnięciu) i oziębia w łaźni z lodem i solą. Mieszając, w czasie 3–4 min wprowadza się roztwór 0,1 mola cząsteczek jodku trimetylosulfoniowego w 80 cm^3 DMSO, utrzymując temp. −5°C. Tak otrzymany roztwór metylidu dimetylosulfoniowego wykorzystuje się natychmiast do dalszych syntez prowadzonych nadal w niskiej temperaturze.

14.9. GRUPA SULFONIANOWA JAKO GRUPA OPUSZCZAJĄCA

Omówiona poprzednio reakcja (podrozdz. 14.5)



ma istotne znaczenie w syntezie organicznej. W reakcji ulega rozerwaniu wiązanie S—O, co oznacza, że podstawienie nukleofilowe odbywa się na atomie siarki, stanowiącym elektrofilowe centrum reakcji. Stwierdzono jednakże, że nie jest to jedyny możliwy przebieg podstawienia nukleofilowego w estrach kwasu sulfinowego. Reakcja hydrolizy *p*-toluenosulfinianu benzhydrylu $(C_6H_5)_2CHOSOC_6H_4CH_3$ w roztworze kwasu nadchlorowego przebiega z rozerwaniem wiązania C—O, natomiast w środowisku zasadowym rozerwaniu ulega wiązanie S—O [19]. Prawdopodobieństwo rozerwania jednego z rodzajów wiązań zależy od mocy kwasu. Im mocniejszy jest kwas, tym bardziej prawdopodobne staje się rozerwanie wiązania C—O. Tak więc, w estrach mocnych kwasów, a do takich zaliczają się kwasy sulfonowe, należy spodziewać się przede wszystkim rozerwania wiązania C—O. Z tego względu estry kwasów sulfonowych $R^1—SO_2OR^2$, a w szczególności *p*-toluenosulfoniany R—OTs ($R—OSO_2C_6H_4CH_3$-*p*) i brosylany R—OBs ($R—OSO_2C_6H_4Br$-*p*), nabrały dużego znaczenia w syntezie organicznej, jako związki ułatwiające rozerwanie wiązania C—O. W tym przypadku reakcja przebiega jako reakcja podstawienia nukleofilowego na atomie węgla, a nie na atomie siarki. Poniżej zestawiono szereg grup opuszczających wg ich malejącej zdolności odrywania się od R, gdzie R stanowi centrum reakcji z nasyconym atomem węgla:

$$R—N_2^{\oplus} > R—O(R)_2^{\oplus} > R—OTs > R—I > R—Br > R—OH_2^{\oplus} > R—Cl >$$
$$> R—S(R)_2^{\oplus} > R—N(R)_3^{\oplus} > R—OCOR$$

Z porównania wynika, że grupa —OTs, gdzie —OTs oznacza tu ogólnie grupę sulfonianową $^{\ominus}OSO_2R$ lub alkilosiarczanową $^{\ominus}OSO_2OH$, $^{\ominus}OSO_2OR$, zajmuje jedno z czołowych miejsc pod względem łatwości oderwania od centrum reakcji podstawienia nukleofilowego. Znajomość tych faktów doprowadziła do szerokiego zastosowania estrów kwasów sulfonowych. Jeżeli wymiana grupy OH następuje opornie, to skuteczne staje się przeprowadzenie tegoż alkoholu w ester kwasu sulfonowego, a następnie wymiana grupy estrowej na inny czynnik nukleofilowy:

$$\underset{\text{alkohol}}{R^1—OH} + \underset{\substack{\text{kwas}\\\text{sulfonowy}}}{R^2—SO_2OH} \longrightarrow \underset{\text{sulfonian}}{R^1—O—SO_2R^2} + H_2O$$

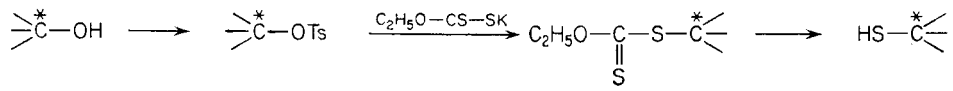
$$\underset{\text{sulfonian}}{R^1—\overset{S}{\underset{S}{}}—O—SO_2R^2} + \underset{\text{nukleofil}}{Nu} \longrightarrow R^1—Nu + \underset{\substack{\text{grupa}\\\text{sulfonianowa}}}{R^2SO_2O^{\ominus}}$$

Znacznie częściej niż kwasy, do reakcji otrzymywania sulfonianów stosuje się odpowiednie chlorki kwasów sulfonowych, a najpowszechniej chlorek kwasu *p*-toluenosulfonowego, ponieważ zastosowanie chlorków kwasowych, szczególnie w obecności pirydyny, zwiększa wydajność estryfikacji:

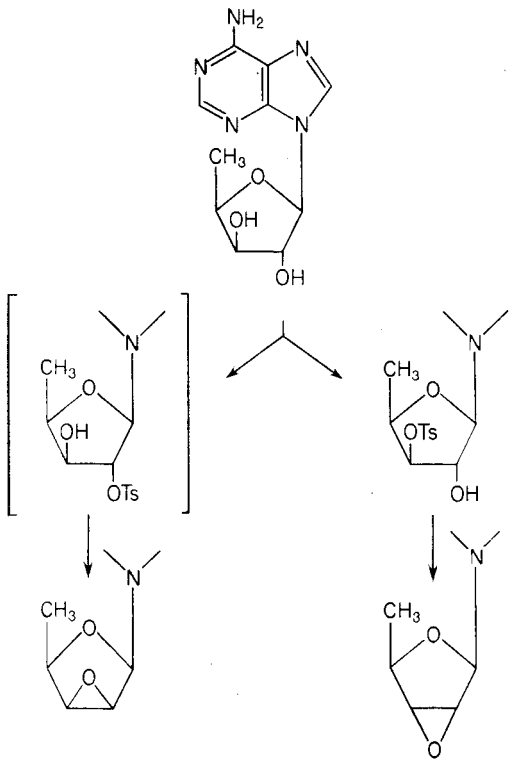
$$R—OH + p\text{-}CH_3—C_6H_4—SO_2Cl \xrightarrow{C_5H_5N} R—OSO_2—C_6H_4—CH_3\text{-}p + C_5H_5\overset{\oplus}{N}H\ Cl^{\ominus}$$

Metody otrzymywania estrów kwasów sulfonowych omówiono w **14.3.3** i **14.3.4.** Kilka cytowanych przykładów obrazuje przydatność *p*-toluenosulfonianów w syntezach. Wykorzystanie *p*-toluenosulfonianu jako etapu przejściowego pozwala na uzyskanie optycznie czynnych tioli (z chiralnym atomem węgla) o odwróconej konfiguracji w stosunku do

wyjściowego alkoholu. Reakcja przebiega w łagodnych warunkach, a wydajność waha się od 50–70% [20]:

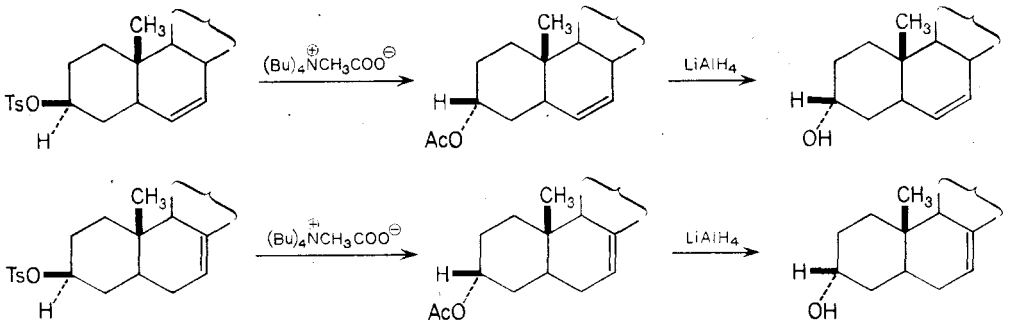


Przeprowadzenie selektywnego monopodstawienia grupą tosylową prowadzi do uzyskania stereoizomerycznych oksynukleozydów [21]:



Najkorzystniejsza metoda uzyskania wysokiej wydajności aksjalnych nienasyconych 3-steroli oparta jest na reakcji *p*-toluenosulfonianów 3β-steroidowych z octanem tetrabutyloamoniowym i następnie redukcji otrzymanych *p*-toluenosulfonianów za pomocą glinowodorku litowego. W porównaniu z innymi metodami, jak redukcja ketonów 3-steroidowych wodorkami metali, w której powstają przede wszystkim alkohole ekwatorialne, i nieużyteczna w przypadku alkoholi nienasyconych metoda katalitycznego uwodorniania powodująca zwiększenie wydajności α-alkoholi, stereospecyficzna metoda oparta na reakcji S_N2 β-toluenosulfonianów jest szczególnie korzystna. W reakcji otrzymuje się octany o odwróconej konfiguracji. Redukcja $LiAlH_4$ daje prawie wyłącznie (95–98%) epimeryczne α-alkohole **14.9.1.** Wysoka stereospecyficzność kompensuje nawet niedogodność wynikającą z dość długiego czasu reakcji (10–14 dni).

14.9.1. Otrzymywanie aksjalnych nienasyconych 3-steroli [22]



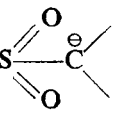
Otrzymywanie 3β-toluenosulfonianów i ich właściwości fizyczne zestawiono w tab. 14.6.

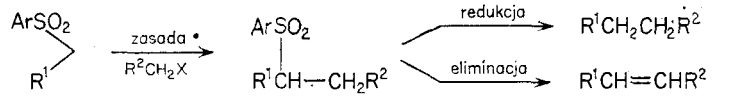
Otrzymywanie octanu tetrabutyloamoniowego (TBAA). 80 cm^3 40%-owego wodorotlenku tetrabutyloamoniowego zobojętnia się 12 cm^3 kwasu octowego. Użycie nadmiaru kwasu ułatwia krystalizację. Do mieszaniny dodaje się benzen i rozpuszczalnik usuwa się na wyparce obrotowej, nie przekraczając temp. 40°C. Wilgotną pozostałość suszy się w eksykatorze próżniowym nad pięciotlenkiem fosforu w ciągu 2–3 dni. Tak przygotowany octan można bez oczyszczania stosować do dalszej reakcji.

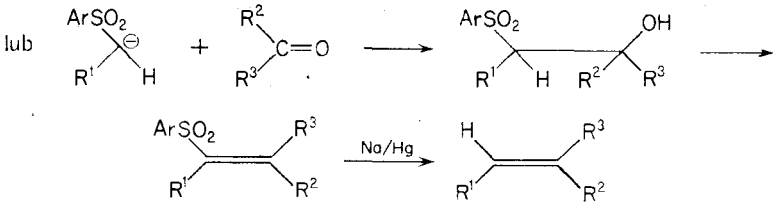
Reakcja 3β-toluenosulfonianu z TBAA. 5g 3β-toluenosulfonianu (9,3 mmola) ogrzewa się, pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu, z roztworem TBAA (otrzymanym z 12 cm^3 40%-owego roztworu wodorotlenku tetrabutyloamoniowego) w 100 cm^3 acetonu przez 10–14 dni, po czym mieszaninę wylewa się do wody i ekstrahuje eterem dietylowym. Połączone ekstrakty przemywa się starannie wodą i roztworem wodorowęglanu sodowego, i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Po przesączeniu i usunięciu rozpuszczalnika surowy produkt rozdziela się na frakcję węglowodorową i frakcję octanową na kolumnie wypełnionej tlenkiem glinowym, stosując jako eluent eter naftowy (t. wrz. 40–60°C). α-Octany uzyskuje się z wydajnością 80–90%. Redukcja glinowodorkiem litowym w eterze dietylowym (patrz **10.2.1**) prowadzi do odpowiedniego sterolu. 3α-Cholestanole uwalnia się od zanieczyszczeń epimerem β stosując chromatografię kolumnową na tlenku glinowym i eluując benzenem i mieszaniną benzenu z octanem etylu (97:3). Aksjalne nienasycone 3-sterole uzyskuje się z wydajnością 95–98%.

14.10. ZASTOSOWANIE KARBOANIONÓW α-SULFONYLOWYCH W SYNTEZIE

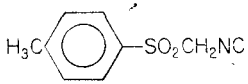
Liczne przykłady stosowania sulfonów jako syntonów w syntezie organicznej można znaleźć w pracy przeglądowej [2]. W przebiegu reakcji istotne znaczenie ma kwasowość atomów wodoru usytuowanych w pozycji α do grupy sulfonylowej (pK_a sulfonów = 20–30). Obecność innej grupy funkcyjnej w cząsteczce sulfonu uaktywnia atomy wodoru i ich kwasowość odpowiednio wzrasta; np. pK_a disulfonu $CH_3SO_2CH_2SO_2CH_3$ wynosi 14. Toteż często w reakcjach stosuje się β-ketosulfony, nitrosulfony, czy sulfony nienasycone. Od kwasowości sulfonu zależy także moc zasady, stosowanej do wytworzenia karboanionu.

Najczęściej wykorzystuje się w tym celu butylolit, trzeciorzędowy butanolan potasowy lub wodorek sodowy. Informacje dotyczące otrzymywania karboanionów α-sulfonylowych i ich reakcje są przedmiotem pracy przeglądowej [23]. Wytworzony karboanion cechuje raczej umiarkowana reaktywność wynikająca z zawady przestrzennej, którą stanowi grupa R—SO_2—. Układ  jest zbliżony do układu przestrzennego, występującego w grupie neopentylowej. Mimo to, karboaniony α-sulfonylowe zyskały duże znaczenie w syntezie organicznej. Najbardziej uderzający jest fakt, że karboaniony α-sulfonylowe mogą być generowane w formie asymetrycznej i asymetria ta jest często zachowywana w różnych warunkach reakcji. Jednakże dotychczas problem ten nie został całkowicie rozwiązany. Przypuszcza się, że karboaniony α-sulfonylowe wykazują piramidalną budowę o wysokiej barierze inwersji lub też, że są one płaskie, lecz rotacja jest silnie hamowana. Obliczenia kwantowomechaniczne nie wykazały udziału orbitali *d* w stabilizacji karboanionu. Nadal dyskusyjne pozostaje zagadnienie efektu pola. Wykazano natomiast wysoką stereoselektywność wymiany izotopowej i udowodniono, że przeniesienie protonu następuje specyficznie *cis*-, w odniesieniu do obu atomów tlenu. Wykorzystanie karboanionów i ich przydatność w wielu syntezach najogólniej opiera się na tym, że po ich wytworzeniu, z produktu finalnego usuwa się grupę sulfonylową przez hydrolizę, redukcję lub eliminację. Przykładem mogą być następujące reakcje sulfonów alkilowo-arylowych:



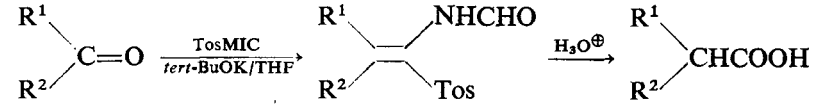


W ostatnich latach szerokie zastosowanie w syntezie organicznej znalazł izocyjanek tosylometylowy (TosMIC)

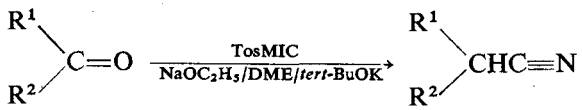


Grupa CH_2 jest tu podwójnie zaktywowana i do wytworzenia karboanionu wystarczające jest użycie zasady o umiarkowanej mocy. TosMIC stosowany jest w syntezach pięcioczłonowych układów heterocyklicznych, kwasów karboksylowych [24], nitryli [25], ketonów [26], diketonów [27] (szczególnie przydatny w syntezie ketonów niesymetrycznych

[26]). Reakcja ketonu ze skoniugowaną zasadą TosMIC w tetrahydrofuranie daje odpowiedni 1-formyloamino-1-tosyloalken, z którego po hydrolizie otrzymuje się kwas karboksylowy:

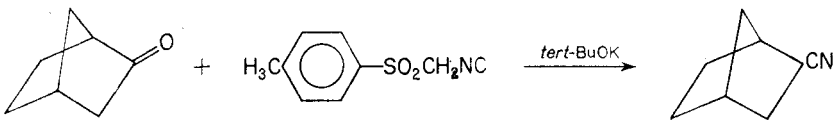


Ta sama reakcja prowadzona w dimetoksyetanie z dodatkiem trzeciorzędowego butanolu służy do otrzymywania nitryli. Otrzymane kwasy lub nitryle posiadają o jeden atom węgla więcej niż keton wyjściowy:



Dla ketonów o normalnej reaktywności reakcja przebiega w łagodnych warunkach i z dobrą wydajnością. Trzeciorzędowy butanolan potasowy dodaje się w temp. 0°C do roztworu ketonu i równomolowej ilości TosMIC w 1,2-dimetoksyetanie, zawierającym małą ilość *tert*-BuOH. Reakcję prowadzi się w ciągu kilku godzin w temperaturze pokojowej. W pracy Oldenziela i współpracowników [25] podano szereg przykładów syntezy nitryli z zastosowaniem TosMIC; kilka przykładów dotyczy otrzymywania nitryli z ketosteroidów.

14.10.1. Otrzymywanie 2-cyjanonorbornanu [25]



Do ochłodzonego w łaźni z lodem roztworu 1,3 g TosMIC-u (6,5 mmola) w osuszonym sulfotlenku dimetylowym (7,5 cm^3) dodaje się jednorazowo 2,25 g (ok. 18 mmola) stałego trzeciorzędowego butanolanu potasowego. Po pięciominutowym mieszaniu w atmosferze azotu dodaje się 0,25 cm^3 metanolu, a następnie 0,55 g (5 mmola) 2-norbornanonu. Całość miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 17 h (po ok. 10 min obserwuje się tworzenie piany, świadczące o wydzielaniu się CO). Mieszaninę rozcieńcza się 150 cm^3 wody, zakwasza dwumolowym kwasem solnym do pH ~ 6 i ekstrahuje eterem naftowym (t. wrz. 40–60°C). Połączone ekstrakty przemywa się jednorazowo nasyconym roztworem chlorku sodowego i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem (26,66 hPa) otrzymując około 0,44 g produktu (wyd. 73%), zawierającego mieszaninę *egzo*- i *endo*-2-cyjanonorbornanu w stosunku 4:3. Rozdzielanie metodą preparatywnej chromatografii gazowej (Carbowax 20 M, temp. 120°C) prowadzi do uzyskania czystego *endo*-2-cyjanonorbornanu o t.t. 48–51°C.

14.B. ZWIĄZKI FOSFOROORGANICZNE

Ostatnie trzydzieści lat jest okresem, w którym notuje się olbrzymi rozwój chemii związków fosforoorganicznych. Spowodowane jest to przede wszystkim różnorodnością ich zastosowań w przemyśle oraz odkryciem roli, jaką odgrywają naturalne polifosforany i reakcje fosforylowania w układach biologicznych. Cenne właściwości licznych pochodnych kwasów: fosforowego, fosforawego i fosfonowego oraz możliwości ich wykorzystania w wielu gałęziach gospodarki, stymulowały rozwój nowych metod syntetycznych i badań podstawowych w tej dziedzinie. Wśród wielu badaczy, którzy przyczynili się do rozwoju chemii związków fosforu, należy zaznaczyć udział Polaków, Miłobędzkiego (lata dwudzieste) oraz Michalskiego i Mikołajczyka w badaniach współczesnych, szczególnie w dziedzinie związków tiofosforowych.

Dzięki różnorodnym i cennym właściwościom związki fosforoorganiczne znajdują szerokie zastosowanie:

1. W chemoterapii, gdzie wykorzystuje się je w leczeniu atonii jelit, raka, gruźlicy, niektórych schorzeń centralnego układu nerwowego, a także w położnictwie.

2) Przy produkcji insektycydów, fungicydów, defoliantów i herbicydów, gdzie wykorzystuje się estry kwasów: fosforawego, fosforowego, tiofosforowego, alkilofosfonowych i dialkilofosfonowych, a także czwartorzędowe sole fosfin.

3) Do wytwarzania powłok ognioodpornych oraz przy obróbce włókien sztucznych. Stosuje się tu ognioodporne polimery fosforowe — alkilowe poliestry kwasu fosforowego i kwasów fosfonowych oraz estry chlorowcoalkilowe α,β-nienasyconych kwasów fosfonowych.

4) Jako wymieniacze jonowe — kationity.

5) Jako dodatki uszlachetniające benzynę oraz oleje smarowe.

6) W przemyśle włókienniczym i tekstylnym (farbowanie, płukanie).

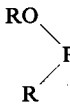
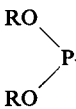
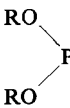
7) W geologii i w metodach flotacyjnych, gdzie wykorzystuje się powierzchniowo czynne właściwości związków fosforoorganicznych.

8) Do produkcji detergentów i środków piorących.

Wśród omawianych związków fosforoorganicznych największe znaczenie w syntezie mają związki trójwiązalnego fosforu: fosfiny, pochodne kwasów fosfinawego, fosfonawego i fosforawego, a ze związków fosforu pięciowiązalnego — dichlorowcotrialkilofosforany oraz czwartorzędowe sole fosfoniowe, stanowiące m.in. materiał wyjściowy do otrzymywania odczynników Wittiga. W rozdziale tym nie umieszczono, ze względu na ograniczone ramy podręcznika, wielu specyficznych zastosowań związków fosforowych w syntezie organicznej. Są one tematem prac przeglądowych i monograficznych [28–30]. Z ciekawszych zastosowań związków fosforoorganicznych należy wymienić wykorzystanie kwasu polipirofosforowego, jako dogodnego środka odwadniającego w wielu typach reakcji cyklizacji, oraz zastosowanie kompleksów fosfin z metalami grupy VIII B układu okresowego, jako katalizatorów w reakcjach redukcji homogenicznej, szczególnie przy uwodornieniu asymetrycznym. Heksametyloamid kwasu fosforowego (HMPA) jest jednym z najlepszych rozpuszczalników aprotonowych dipolarnych. Przy omawianiu kolejnych klas pochodnych fosforu trój-, cztero- i pięciowiązalnego starano się uwypuklić elektrofilowe bądź nukleofilowe właściwości tego pierwiastka. Schemat ideowy poniższego przeglądu związków fosforoorganicznych przedstawiono w tab. 14.12.

Tabela 14.12

Związki fosforoorganiczne jako nukleofile i elektrofile

Związek	Metoda otrzymywania	Reakcje charakterystyczne	Podrozdział
R_3P: fosfina	$PCl_3 + 3\ RMgX \rightarrow R_3P: + 3MgClX$ $RO{-}PCl_2 \xrightarrow{LiAlH_4} R\ddot{P}H_2$	$-P: + \begin{cases} O_2 \rightarrow -P{=}O \\ S \rightarrow -P{=}S \\ O_3 \rightarrow -P{=}O \end{cases}$	14.13 14.14
 pochodna kwasu fosfinawego	nietrwała	$(RO)PR_2 \rightleftharpoons O{=}PR_3$	14.11
 pochodna kwasu fosfonawego	nietrwała	$alkil{-}O{-}P: \rightarrow alkil{-}P{=}O$	14.11
 pochodna kwasu fosforawego	$PCl_3 + 3\ ROH \rightarrow P(OR)_3$	$-P: + \begin{cases} HX \rightarrow -\overset{\oplus}{P}H\ X^{\ominus} \\ RX \rightarrow -\overset{\oplus}{P}R\ X^{\ominus} \\ X_2 \rightarrow -\overset{\oplus}{P}X\ X^{\ominus} \end{cases}$ X = chlorowiec	14.11 14.14
$R_3P{=}O$ tlenek fosfiny $R_3P{=}S$ siarczek fosfiny	$R_3P: \xrightarrow{[O]} R_3P{=}O$ $R_3P: \xrightarrow{S} R_3P{=}S$	—	14.15 14.15
$R_4\overset{\oplus}{P}\ X^{\ominus}$ czwartorzędowa sól fosfoniowa	$R_3P: + RX \rightarrow R_4\overset{\oplus}{P}\ X^{\ominus}$	$R_3\overset{\oplus}{P}R^1X^{\ominus} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{e} R_3P{=}O$ $R^1 = -CH_2C_6H_5$	14.16
$R_3\overset{\oplus}{P}X\ X^{\ominus}$ dihalogenofosforan	$R_3P: + X_2 \rightarrow R_3\overset{\oplus}{P}X\ X^{\ominus}$	$R_3\overset{\oplus}{P}X\ X^{\ominus} + R^1OH \rightarrow R_3P{=}O + R^1X$ $R_3\overset{\oplus}{P}X\ X^{\ominus} + R^1OR^1 \rightarrow R_3P{=}O + R^1X$	14.18

c.d. tabela 14.12

Związek	Metoda otrzymywania	Reakcje chrakterystyczne	Podrozdział
$R_3P{=}CR_2$ alkilidenofosforan (ylid fosforowy)	$R_3\overset{\oplus}{P}{-}CHR_2X^{\ominus} + B^{\ominus} \rightarrow R_3P{=}CR_2 + HB$	$(Ar)_3P{=}CR_2 + R^1{-}\underset{\underset{O}{\Vert}}{C}{-}R^1 \rightarrow$ $\rightarrow R_2C{=}C\begin{matrix}\diagup R^1\\ \diagdown R^1\end{matrix} + (Ar)_3P{=}O$	14.17
$\begin{matrix}RO\diagdown\\ R{-}P{=}O\\ R\diagup\end{matrix}$ pochodna kwasu fosfinowego	$RP(OR)_2 \xrightarrow{R^1X} RR^1\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}(OR)$	$R_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}Cl +$ $H_2O \rightarrow R_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}OH$ $LiAlH_4 \rightarrow R_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}H$	14.11
$\begin{matrix}RO\diagdown\\ RO{-}P{=}O\\ R\diagup\end{matrix}$ pochodna kwasu fosfonowego	$P(OR)_3 \xrightarrow{R^1X} R^1\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}(OR)_2$ $O{=}PCl_3 \xrightarrow{3ROH} O{=}P(OR)_3$ $H_3PO_4 + 3ROH \xrightarrow{Cl_3CC{\equiv}N} \rightarrow O{=}P(OR)_3$	$R^1MgX \rightarrow R_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}R^1$ $HNR_2 \rightarrow R_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}NR_2$	
$\begin{matrix}RO\diagdown\\ RO{-}P{=}O\\ RO\diagup\end{matrix}$ pochodna kwasu fosforowego	$(RO)_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}Cl + R^1OH \rightarrow$ $\rightarrow (RO)_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}OR^1$	$R^1OH \rightarrow R_2\overset{\overset{O}{\Vert}}{P}{-}OR^1$	14.12

Identyfikacja związków fosforoorganicznych

Charakterystyczne pasma w podczerwieni, odpowiadające drganiom poszczególnych wiązań występujących w związkach fosforoorganicznych, zebrane są w tab. 14.13. Sygnały występujące w widmach protonowego rezonansu magnetycznego, odpowiadające protonom znajdującym się w pobliżu atomu fosforu, nie są dobrze czytelne, ze względu na występujące sprzężenie z jądrem fosforu. Związki fosforoorganiczne są coraz powszechniej charakteryzowane za pomocą wartości przesunięć chemicznych w widmie rezonansu jądrowego ^{31}P (w porównaniu z sygnałem pochodzącym od jądra ^{31}P w 85%-owym roz-

tworze kwasu fosforowego). Zastosowanie spektroskopii rezonansu fosforowego sięga daleko poza jakościową i ilościową analizę czystych związków fosforoorganicznych i ich mieszanin. Metodę tę wykorzystuje się także do badania kinetyki reakcji, badania stanów równowagi, a także do wykrywania i śledzenia oddziaływań między- i wewnątrzcząsteczkowych. Szczegółowe zestawienie wartości przesunięć chemicznych ^{31}P w różnych typach związków można znaleźć w wyczerpującym opracowaniu monograficznym [31]. Wartości przesunięć chemicznych fosforu dla typów związków fosforoorganicznych omawianych w niniejszym rozdziale zestawione są w tab. 14.14.

Tabela 14.13

Charakterystyczne pasma w podczerwieni związków fosforoorganicznych

Typ związku	Liczba falowa [cm^{-1}]	Intensywność pasma	Rodzja drgania
Fosfiny: pierwszo-	2280–2310	m	P—H rozciągające
i drugorzędowe	1070–1090	różna	P—H deformacyjne
Metylofosfiny	1430–1390	m-s	P—CH_3 deformacyjne asymetryczne
	1300–1275	m–s	P—CH_3 deformacyjne symetryczne
	930–840	różna	P—C rozciągające
Trzeciorzędowe P—CH_3	980–890	m–w	P—CH_3 deformacyjne
Arylofosfiny	1450–1425	m–w	(P)—C=C deformacyjne w płaszczyźnie
	1010–990	s	P—C(aryl) rozciągające
Trzeciorzędowe tlenki i siarczki fosfin			
Tlenki fosfin arylowych	1192±14	s	P—O rozciągające
Tlenki fosfin alkilowych	1170±15	s	P—O rozciągające
Siarczki	600±20	m	P—S rozciągające
Alkilidenofosforany			
	1450–1425	m	(P)—C=C deformacyjne w płaszczyźnie†
	1220–1100	m	
	1010–990	m	P—C(aryl) rozciągające
	730–710	w	P—C rozciągające
Fosforyny alkilowe			
	1050–970	vs	P—O—C rozciągające asymetryczne
	855–875	m	P(III)—O rozciągające
Pochodne P(V) zawierające wiązanie:			
P—O—*H*	2900–2500	s	O—H rozciągające††
P—O—C (alifatyczne)	1200–1087	różna	(P)—O—C rozciągające
P—O—C (aromatyczne)	1242–1110	m	(P)—O—C rozciągające
	996–905	m	P—O—(Ar) rozciągające
P—H	2440–2280	m	P—H rozciągające
	990–940	różna	P—H deformacyjne
P—N—C	1070–954	s	(P)—N—C rozciągające
	775–730	różna	P—N(C) rozciągające
(O)P—Cl	590–480	m	P—Cl rozciągające

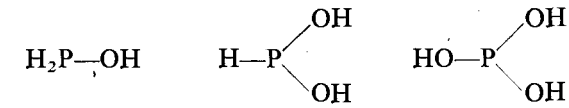
† Pasmo wrażliwe na rodzaj podstawnika.
†† Pasmo znika przy tworzeniu soli.

Tabela 14.14

Charakterystyczne pasma niektórych typów związków fosforoorganicznych w widmach rezonansu fosforowego

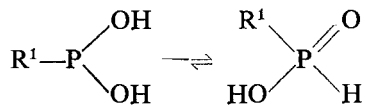
Rodzaj związku	Przesunięcie chemiczne δ[ppm]	Uwagi
Fosfiny pierwszorzędowe	(+110)–(+160)	tryplet dwuprotonowy
Fosfiny drugorzędowe	(+40)–(+100)	dublet jednoprotonowy
Fosfiny trzeciorzędowe	(+5)–(+62)	singlet
Fosforyny trialkilowe	(−140)	słabo rozdzielony multiplet, sprzężenie dalekiego zasięgu z grupą alkilową, J = 5–10 Hz
Fosforyny triarylowe	(−125)–(−130)	—
Chlorki estrów dialkilowych	(−160)–(−170)	—
Dichlorki estrów alkilowych	(−170)–(−180)	—
Triamidy kwasu fosforawego	(−120)–(−130)	—
Pochodne kwasów: fosfinawego i fosfonawego		
Trójwiązalne	(−56)–(−218)	—
Czterowiązalne	(+1)–(−65)	—
Czwartorzędowe sole fosfoniowe	(−15)–(−45)	multiplet, J_{P-H} = 500 Hz J_{P-C-H} = 10–18 Hz
Alkilidenotrialkilofosforany	(+10)–(−40,5)	—
Alkilidenotrifenylofosforany	(−6)–(−25)	—
Kwasy dialkilofosfinowe	(−45)–(−60)	aniony: ~(−30)
Halogenki kwasów dialkilofosfinowych	(−10)–(−80)	—
Fosfoniany	0–(+12)	J_{P-H} = 700 Hz
Tlenki fosfin trzeciorzędowych	0–(−55)	
Tlenek trimetylofosfiny	(−36)	przesunięcie chemiczne fosforu w tych związkach jest bardzo wrażliwe na rodzaj rozpuszczalnika
Tlenek trietylofosfiny	(−48)	
Tlenek trifenylofosfiny	(−24)	
Siarczki fosfin trzeciorzędowych	(−30)–(−60)	sygnał położony zawsze w nieco niższym polu niż dla odpowiedniego tlenku

14.11. KWASY: FOSFINAWY, FOSFONAWY I FOSFORAWY

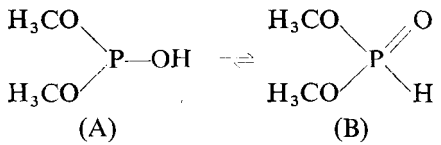


kwas fosfinawy kwas fosfonawy kwas fosforawy

Wolne kwasy fosfinawy i fosfonawy nie są znane. Alkilopochodne kwasów fosfinawego i fosfonawego (atom wodoru tworzący wiązanie z atomem fosforu podstawiony grupą alkilową lub arylową) są nietrwałe i w roztworach istnieje równowaga:



Równowaga ta jest znacznie przesunięta w stronę związku, w którym atom fosforu wykazuje wyższą wartościowość (duże powinowactwo fosforu do tlenu). Dowodów na takie położenie stanu równowagi dostarczają przede wszystkim dane spektroskopowe. W podczerwieni pasmo drgań rozciągających P—O występuje około 1170 cm^{-1}, w widmie ^{31}P NMR obserwuje się charakterystyczne wartości przesunięcia chemicznego fosforu względem 85%-owego H_3PO_4 ($\delta = -12$ ppm, duża wartość $J_{P-H} = 700$ Hz) typowe dla fosfonianów, zamiast fosforynowego sygnału przy wartości δ od -120 do -130 ppm. Podobna równowaga ustala się również w roztworach estrów tych kwasów:



(A) (B)

Powoduje to niejednoznaczność nomenklaturową, gdyż ester (A) — fosforyn dimetylu jest jednocześnie fosfonianem dimetylu (B) i tak się go przeważnie nazywa. Jako nazwę obowiązującą zaleca się używanie nazwy odpowiadającej postaci, w której ester rzeczywiście występuje.

Uwaga! Pochodne kwasów fosfinawego i fosfonawego, podobnie jak i fosfiny, są toksyczne i bardzo podatne na utlenianie (możliwość samozapalenia).

Estry kwasu fosforawego, znane już od około stu lat, są otrzymywane przede wszystkim przez działanie trójchlorku fosforu na alkohole wobec trzeciorzędowej aminy, która wiąże chlorowodór wydzielający się w reakcji **14.11.1**:

$$PCl_3 + 3ROH + 3R_3N \rightarrow P(OR)_3 + 3R_3\overset{\oplus}{N}H\ Cl^{\ominus}$$

Przy zastosowaniu mniejszej ilości stechiometrycznej alkoholu (1 lub 2 mole cząsteczek ROH na 1 mol cząsteczek PCl_3) w reakcji powstają mono- lub dichlorki odpowiednich kwasów **14.11.2.** Jeżeli reakcję prowadzi się bez zasady trzeciorzędowej, powstający w reakcji chlorowodór powoduje hydrolizę estru z równoczesnym przegrupowaniem do pochodnej pięciowartościowego fosforu:

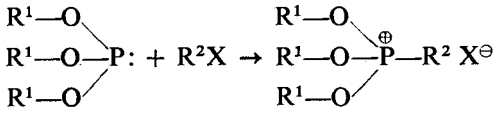
$$P(OR)_3 + HCl \rightarrow RCl + P(OR)_2(OH) \rightarrow H{-}\overset{\overset{O}{\|}}{P}(OR)_2$$

Triamidy kwasu fosforawego powstają przy ostrożnym dodawaniu aminy gazowej lub ciekłej w roztworze eterowym do roztworu trójchlorku fosforu w tym samym rozpuszczalniku i przy zachowaniu zwykłych środków ostrożności. Znakomity środek desulfurujący — heksametyloamid kwasu fosforawego† otrzymuje się w reakcji:

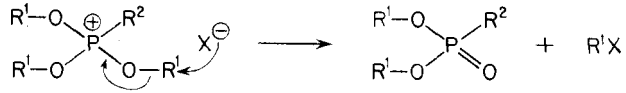
$$PCl_3 + 6(CH_3)_2NH \rightarrow [(CH_3)_2N]_3P + 3(CH_3)_2\overset{\oplus}{N}H_2\ \ Cl^{\ominus}$$

Estry kwasów fosfonawych i kwasu fosforawego ulegają pod wpływem halogenku alkilu przegrupowaniu, zwanym *reakcją Arbuzowa.* Jest to jedna z najdawniej poznanych reakcji tej grupy związków. Reakcję Arbuzowa wykorzystuje się do otrzymywania estrów kwasów alkilofosfonowych. W pierwszym etapie reakcji powstaje sól *quasi*-fosfoniowa:

† Szczegółowy przepis otrzymywania podany jest w *Organic Syntheses* [32].

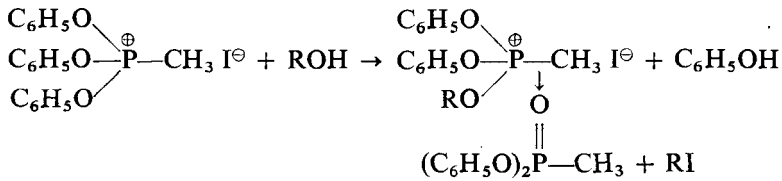


Sól ta następnie ulega samorzutnie przegrupowaniu, tworząc ester kwasu fosfonowego oraz inny halogenek alkilu **14.11.3**:



Jest to reakcja ogólna; najłatwiej reagują pierwszorzędowe halogenki alkilowe. Dlatego też reakcję Arbuzowa można wykorzystywać także do otrzymywania halogenków alkilowych, trudnych do uzyskania na innej drodze **14.11.4**. Reakcję prowadzi się najczęściej bez wyodrębniania powstającej przejściowo soli *quasi-fosfoniowej*. Odpowiednie kwasy alkilofosfonowe można otrzymać przez hydrolizę ich estrów konwencjonalnymi metodami.

Arylowe sole *quasi*-fosfoniowe ulegają reakcji Arbuzowa znacznie wolniej niż pozostałe sole. Dzięki tej właściwości można je wykorzystać w nieco inny sposób. Sole te poddane działaniu alkoholi ulegają najpierw transestryfikacji. Właściwe przegrupowanie następuje dopiero w drugim etapie reakcji:



Taką modyfikację reakcji Arbuzowa wykorzystuje się często do przeprowadzenia rozbudowanych sterycznie alkoholi w odpowiednie halogenki, np. do otrzymywania jodku neopentylu, cholesterylu, cykloheksylu, lub do otrzymywania 1,3-dijodo-2,2-dimetylopropanu z odpowiedniego 1,2-diolu. Reakcję tę można prowadzić dwiema metodami:

Metoda A. Ogrzewając z alkoholem sól *quasi*-fosfoniową, najczęściej jodek metylotrifenoksyfosfoniowy lub chlorek albo bromek benzylotrifenoksyfosfoniowy.

Metoda B. Ogrzewając bezpośrednio równomolową mieszaninę alkoholu, jodku metylu oraz fosforynu trifenylu.

Bardziej dogodna jest metoda B. Metoda A polecana jest wówczas, gdy można obawiać się łatwego odwodnienia konwertowanego alkoholu do odpowiedniego alkenu. Wcześniejsze przygotowanie soli *quasi*-fosfoniowej skraca czas ogrzewania mieszaniny. W obu przypadkach halogenki otrzymuje się z dużą wydajnością (80–90%) **14.11.5**.

14.11.1. Otrzymywanie estrów kwasu fosforawego

$$PCl_3 + 3ROH + 3C_6H_5N(CH_3)_2 \rightarrow (RO)_3P + 3C_6H_5N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

Reakcję prowadzi się w bezwodnym eterze dietylowym, wkraplając do roztworu alkoholu i odpowiedniej zasady, najczęściej N,N-dimetyloaniliny, eterowy roztwór trójchlorku

fosforu, w aparaturze chłodzonej z zewnątrz i zabezpieczonej przed dostępem wilgoci. Reakcję prowadzi się w atmosferze gazu obojętnego. Po wkropleniu mieszaninę pozostawia się na 1–2 h w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje bezwodny eter dietylowy, do całkowitego wytrącenia osadu. Po odsączeniu wydzielonego chlorowodorku aminy i usunięciu rozpuszczalnika ester poddaje się destylacji frakcyjnej. W podany sposób można uzyskać estry z trzema jednakowymi grupami alkilowymi $(RO)_3P$.

Estry mieszane $(R^1O)_2(R^2O)P$ powstają w reakcji dwuetapowej:

$$PCl_3 + 2R^1OH + 2C_6H_5N(CH_3)_2 \rightarrow (R^1O)_2PCl + 2C_6H_5N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

$$(R^1O)_2PCl + R^2OH + C_6H_5N(CH_3)_2 \rightarrow (R^1O)_2(R^2O)P + C_6H_5N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

Do eterowego roztworu trójchlorku fosforu dodaje się najpierw stechiometryczną ilość jednego alkoholu (1 lub 2 mole cząsteczek) i odpowiednio jeden lub dwa mole cząsteczek zasady. Następnie wprowadza się drugi alkohol z odpowiednią ilością zasady. Przykłady estrów kwasu fosforawego otrzymanych opisanymi metodami podane są w tab. 14.15.

Tabela 14.15

Fosforyny organiczne otrzymywane w reakcji alkoholi z trójchlorkiem fosforu

Alkohol	Ilość moli cząsteczek na 1 mol cząsteczek PCl_3	Produkt			
		nazwa fosforynu	t. wrz. [°C/hPa]	t. t. [°C]	wyd. [%]
Etylowy	3	trietylowy	48/17	—	73
Benzylowy	3	tribenzylowy	180–187/0,07	52	31
Fenol	3	trifenylowy	185–186/1	—	25
Etylowy	2	metylowo-dietylowy	137–140/1013	—	23
Metylowy	1				
Izopropylowy	2	etylowo-diizopropylowy	89–90/13	—	75
Etylowy	1				
Etylowy	2†	dietylowy††	87–88/27	—	93

† Reakcję prowadzi się bez udziału zasady, a wydzielający się w reakcji chlorowodór usuwa się przedmuchując od czasu do czasu kolbę powietrzem — MacCombie H., Sanders B.C., Stacy G.J., *J. Chem. Soc.*, 1945, 380.

†† Fosforyn dietylowy można nazywać fosfonianem dietylowym.

14.11.2. Otrzymywanie fosfonianu di(*p*-nitro)benzylu [33]

$$PCl_3 + 2p\text{-}NO_2\text{—}C_6H_4CH_2OH + 2C_6H_5N(CH_3)_2 \rightarrow$$

$$\rightarrow (p\text{-}NO_2\text{—}C_6H_4CH_2O)_2P\text{—}Cl + 2C_6H_5N(CH_3)_2 \cdot HCl$$

$$(p\text{—}NO_2\text{—}C_6H_4CH_2O)_2P\text{—}Cl + p\text{—}NO_2C_6H_4CH_2OH \rightarrow (p\text{-}NO_2C_6H_4CH_2O)_3P +$$

$$+ HCl \rightarrow$$

$$\rightarrow \left[P\begin{matrix} \diagup OCH_2C_6H_4NO_2\text{-}p \\ \text{—}OH \\ \diagdown OCH_2C_6H_4NO_2\text{-}p \end{matrix} \rightleftharpoons H\text{—}P\begin{matrix} \diagup OCH_2C_6H_4NO_2\text{-}p \\ =O \\ \diagdown OCH_2C_6H_4NO_2\text{-}p \end{matrix} \right] + p\text{-}NO_2\text{—}C_6H_4CH_2Cl$$

Alkohol do roztworu PCl_3 należy dodawać w dwóch porcjach. Pierwszą porcję dodaje się w obecności trzeciorzędowej aminy, pochłaniającej tworzący się w reakcji chlorowodór, druga porcja dodawana jest po całkowitym wyczerpaniu aminy. Po podstawieniu trzeciego atomu chloru tworzący się chlorowodór powoduje hydrolizę jednej z grup estrowych, z jednoczesnym przegrupowaniem fosforynu do fosfonianu.

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w mieszadło, wkraplacz i chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci, umieszcza się roztwór 1 mola cząsteczek trójchlorku fosforu w 600 cm^3 suchego benzenu. Do roztworu dodaje się małymi porcjami w ciągu 1 h, mieszając, ciepłą mieszaninę przygotowaną z dwóch moli cząsteczek alkoholu benzylowego i dwóch moli cząsteczek N,N-dimetyloaniliny. W czasie wkraplania należy utrzymywać temperaturę pokojową roztworu, chłodząc kolbę w łaźni wodnej z lodem. Po wkropleniu zawartość kolby miesza się jeszcze przez 1 h w temperaturze pokojowej, następnie w ciągu 20 min dodaje się alkohol *p*-nitrobenzylowy (1 mol) w 200 cm^3 suchego benzenu. Całość miesza się jeszcze przez 2 h w temperaturze pokojowej, następnie pozostawia na 12 h. Roztwór benzenowy przemywa się wodą (3×200 cm^3), roztworem amoniaku o stężeniu 6 mol/dm^3 (2×200 cm^3), ponownie wodą (2×200 cm^3) i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Produkt wytrąca się z roztworu benzenowego po dodaniu eteru naftowego (temp. 60–80°C). Fosfonian di(*p*-nitro)benzylu (t.t. 75°C — chloroform–cykloheksan) otrzymuje się z wydajnością 62%.

W analogiczny sposób można otrzymać fosfoniany przedstawione w tab. 14.16.

Tabela 14.16

Fosfoniany otrzymywane przez działanie odpowiedniego alkoholu na trójchlorek fosforu

Alkohol	Produkt			
	nazwa	t. t. [°C]	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
	fosfonian			
p-Bromobenzylowy	di(*p*-bromo)benzylowy	93–94	—	73
p-Chlorobenzylowy	di(*p*-chloro)benzylowy	75–76	—	65
p-Ksylilowy	di(*p*-metylo)benzylowy	62–64	—	62
Benzylowy	dibenzylowy†	10–12	165/0,1	50

† Fosfonian dibenzylowy jest używany do dalszych reakcji bez oczyszczania.
Uwaga! Ogrzewany na powietrzu do temp. 150°C może eksplodować.

14.11.3. Otrzymywanie estrów kwasów fosfonowych (reakcja Arbuzowa)

Mieszaninę (alkilowego lub arylowego) estru kwasu fosforawego z równomolową ilością odpowiedniego halogenku alkilu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną. Postęp reakcji śledzi się metodą chromatografii gazowej lub obserwując intensywność pojawiającego się w widmie w podczerwieni charakterystycznego, ostrego pasma P=O w obszarze 1310–1250 cm^{-1} i zanikanie szerokiego pasma przy 880–865 cm^{-1}. Po zakończeniu reakcji

produkt wydziela się przez destylację frakcyjną; zwykle jako pierwszy destyluje lotniejszy halogenek alkilu.

Przykłady estrów kwasu fosfonowego otrzymanych w reakcji Arbuzowa zebrane są w tab. 14.17.

Tabela 14.17

Fosfoniany otrzymywane w reakcji Arbuzowa

Substraty	Czas reakcji [h]	Temperatura reakcji [°C]	Produkt		
			nazwa	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
1-Naftylochlorometan + fosforyn trietylowy	4	150–160	1-naftylometanofosfonian dietylowy	205–206/7	87
Jodek metylu + fosforyn etylowodimetylowy	1	wrzenie	metylofosfonian metylowoetylowy	74–75/20	98
Jodek metylu + fosforyn trifenylowy	16	wrzenie	metylofosfonian difenylowy	151–152/1,1	66
Jodek metylu + fosforyn etylowodiizopropylowy	0,5	100	metylofosfonian diizopropylowy	51/1,3 66/4	80

14.11.4. Otrzymywanie jodku metylotrifenoksyfosfoniowego [37]

W kolbie dwuszyjnej, zaopatrzonej w termometr i chłodnicę zwrotną zabezpieczoną (rurka z chlorkiem wapniowym) przed dostępem wilgoci, ogrzewa się równomolowe ilości fosforynu trifenylu i jodku metylu. W trakcie reakcji temperatura wrzenia mieszaniny wzrasta od 70°C do 115°C. Po osiągnięciu tej temperatury reakcję uważa się za zakończoną. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury pokojowej jodek metylotrifenoksyfosfoniowy wytrąca się bezwodnym eterem dietylowym. Osad odsącza się, przemywa eterem dietylowym i suszy w eksykatorze próżniowym. Jeżeli wymagane jest dokładniejsze oczyszczenie produktu, otrzymany jodek ogrzewa się do wrzenia z niewielką ilością acetonu (cz.d.a), a następnie po zdekantowaniu cieczy znad osadu zadaje się równą ilością bezwodnego eteru dietylowego. Oczyszczanie należy prowadzić szybko, nie dopuszczając do zetknięcia się substancji z wilgocią. Jodek metylotrifenoksyfosfoniowy o t.t. 146°C wygodnie jest przechowywać pod warstwą bezwodnego eteru dietylowego i suszyć bezpośrednio przed użyciem do syntez.

14.11.5. Otrzymywanie halogenków alkilowych (reakcja Arbuzowa) [37]

Metoda A. Przy użyciu jodku metylotrifenoksyfosfoniowego:

$$(C_6H_5O)_3P + CH_3I \rightarrow \underset{\text{jodek metylotrifenoksyfosfoniowy}}{(C_6H_5O)_3\overset{\oplus}{P}CH_3I^{\ominus}}$$

$$(C_6H_5O)_3\overset{\oplus}{P}CH_3I^{\ominus} + ROH \rightleftharpoons (C_6H_5O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}CH_3 + C_6H_5OH + RI$$

Jodek metylotrifenoksyfosfoniowy otrzymuje się jak podano w **14.11.4,** stosując kolbę trójszyjną zaopatrzoną dodatkowo we wkraplacz. Jodku nie wydziela się z mieszaniny reakcyjnej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę oziębia się i wprowadza równomolową ilość odpowiedniego alkoholu. Jeżeli reakcja jest egzotermiczna, kolbę chłodzi się i reguluje odpowiednio czas wkraplania. Czasem reakcja przebiega gwałtownie, po dłuższym okresie indukcji. Mieszaninę pozostawia się na 12 h w temperaturze pokojowej, po czym uzyskany halogenek alkilu wyodrębnia się jak podano w metodzie B.

Metoda B. Przy użyciu mieszaniny reagentów:

$$R^1{-}CH_2OH + R^2X + (C_6H_5O)_3P \rightarrow R^1CH_2X + (C_6H_5O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}R^2 + C_6H_5OH$$

Równomolową mieszaninę fosforynu trifenylu, halogenku alkilu i alkoholu umieszcza się w kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej we wkraplacz, termometr i chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci. Kolbę ogrzewa się płaszczem grzejnym i w miarę postępu reakcji zwiększa się ogrzewanie w ten sposób, by mieszanina lekko wrzała. Osiągnięcie określonej temperatury wrzenia świadczy o zakończeniu reakcji.

Wyodrębnianie produktów zależy od właściwości uzyskanego halogenku. Produktem ubocznym reakcji jest fenol, a zatem możliwość wyeliminowania go określa dalszy tok postępowania:

a) jeżeli temperatura wrzenia halogenku jest dużo niższa od temperatury wrzenia fenolu, to oddestylowuje się go bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej pod zmniejszonym ciśnieniem i zbiera w wymrożonym odbieralniku. Kondensat po kilkakrotnym przemyciu wodą suszy się i destyluje;

Tabela 14.18

Halogenki alkilowe otrzymywane w reakcji Arbuzowa

Alkohol	Metoda		Produkt		
	otrzymywania	oczyszczania	nazwa	t. wrz. [°C/hPa]	n_D t[°C]
			jodki:		
Izopropylowy	A	a	izopropylu	86–87	1,5062 20
tert-Butylowy	A	a	*tert*-butylu	97–98	1,4885 21
Cykloheksylowy	A	a	cykloheksylu	67–68/11	1,5465 20,5
1-Fenyloetylowy	A	c	1-fenyloetylu	77–87/3	— —
1,3-Glikol	A	b	1,3-dijodopropan	50–51/0,7	1,6420 21
Neopentylowy	B	b	neopentylu	61–62/7	1,4888 23
1-Hydroksypropionian etylu	B	b	1-jodopropionian etylu	64–65/11	1,5000 20
2-Fenyloetylowy	B†	c	2-fenyloetylu	94–95/2	1,5990 20
			chlorki:		
Allilowy	B	a	allilu	64–65	1,4150 20
Heksylowy	B††	a	heksylu	132–133	1,4199 20
1,3-Dihydroksypropan	B†	b	1,2-dichloropropan	119–120	1,4470 20

† Ogrzewanie przez 48 h.
†† Ogrzewanie przez 60 h w temp. 150°C.

b) jeżeli temperatury wrzenia halogenku i fenolu są zbliżone, oba produkty oddestylowuje się razem ze środowiska reakcji, a destylat lub jego roztwór eterowy przemywa się wodą, rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, suszy i halogenek oczyszcza się przez destylację;

c) jeżeli temperatura wrzenia halogenku jest wyższa od temperatury wrzenia fenolu, mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w eterze, fenol usuwa się przez ekstrakcję roztworem wodorotlenku sodowego jak w punkcie b) i po osuszeniu i usunięciu rozpuszczalnika halogenek poddaje się destylacji.

Przykłady halogenków alkilowych otrzymanych jedną z opisanych metod zebrane są w tab. 14.18.

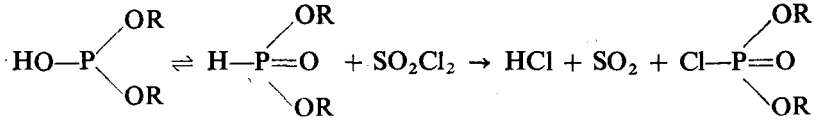
14.12. POCHODNE KWASU FOSFOROWEGO. REAKCJA FOSFORYLOWANIA

Zainteresowanie pochodnymi kwasu fosforowego wynika głównie z faktu, że wiele ważnych produktów naturalnych jest estrami albo bezwodnikami tego kwasu. Naturalnymi poliestrami kwasu fosforowego są kwasy nukleinowe. Pochodne kwasu fosforowego odgrywają także zasadniczą rolę w procesach syntetycznych w komórkach oraz przy przenoszeniu energii. Wnikanie w istotę tych zagadnień stworzyło konieczność opracowania specyficznych metod syntezy wielkocząsteczkowych pochodnych kwasu fosforowego. Najstarszą metodą otrzymywania estrów kwasu fosforowego, znaną już od ponad stu lat, jest działanie alkoholu na tlenochlorek fosforu, w którym, zależnie od stechiometrycznej ilości zastosowanego alkoholu, kolejne atomy chloru zostają zastąpione grupami alkoksylowymi:

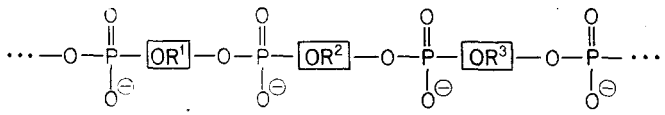
$$Cl_3P{=}O + \begin{cases} ROH \rightarrow (RO)P(O)Cl_2 + HCl \\ 2ROH \rightarrow (RO)_2P(O)Cl + 2HCl \\ 3ROH \rightarrow (RO)_3P(O) + 3HCl \end{cases}$$

Oprócz otrzymanych w końcowym etapie triestrów bardzo cenne w syntezie są mono- i dichlorki kwasu fosforowego oraz ich estry.

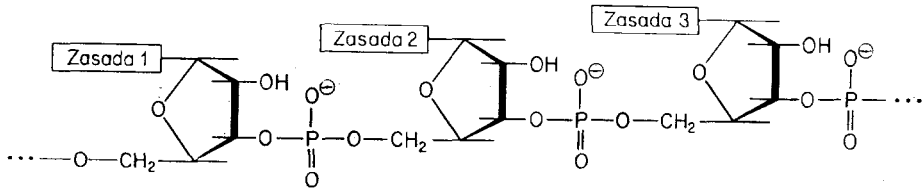
Estry kwasów alkilofosfonowych oraz ich chlorki otrzymuje się w reakcji Arbuzowa z odpowiednich związków trójwiązalnego fosforu (podrozdz. 14.11 i **14.11.2**). Chlorki estrów kwasu fosforowego (chlorofosfoniany) powstają z odpowiednich fosfonianów podczas chlorowania chlorkiem sulfurylu lub roztworem chloru w tetrachlorku węgla:



Jak wynika z rys. 14.8, w cząsteczce kwasu nukleinowego, stanowiącego poliestrowe połączenie kwasu fosforowego z alkoholami dihydroksylowymi, powtarzają się wiązania

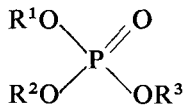


charakterystyczne dla niesymetrycznych estrów kwasu fosforowego; każda z dwóch pozostałych grup hydroksylowych wokół atomu fosforu jest zestryfikowana inną resztą estrową.

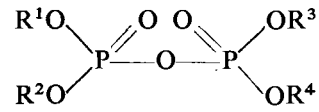


Rys. 14.8. Fragment łańcucha kwasu nukleinowego

Podstawowym elementem strukturalnym wielu koenzymów są tetraalkilopirofosforany, niesymetryczne bezwodniki pochodnych kwasu fosforowego:



niesymetryczny ester kwasu fosforowego



niesymetryczny pirofosforan tetraalkilowy

Przy planowaniu syntezy kwasów nukleinowych i koenzymów wystąpuje przede wszystkim konieczność opracowania metod otrzymywania dowolnych niesymetrycznych estrów kwasu ortofosforowego oraz tetraalkilopirofosforanów. Jako materiał wyjściowy służą chlorki diestrów kwasu fosforowego, w których kolejne grupy estrowe mogą być selektywnie podstawiane innymi, w warunkach na tyle łagodnych, że w reakcji pozostają nienaruszone inne wrażliwe fragmenty cząsteczki. Warunek taki spełniają estry fenylowe kwasów fosfonowego i fosforowego, estry z grupą fenylową różnie podstawioną w pierścieniu (najczęściej *para*), oraz estry benzylowe charakteryzujące się dodatkową zaletą, jaką jest możliwość selektywnego odblokowywania grupy estrowej w bardzo łagodnych warunkach.

Odblokowanie grup estrowych — wszystkich jednocześnie — w estrach fenylowych i w *para*-podstawionych estrach fenylowych zachodzi łatwo i ilościowo podczas uwodorniania związku na katalizatorze Adamsa. Selektywne odblokowanie grup estrowych w przypadku estrów benzylowych można łatwo przeprowadzić poddając je reakcji z aminą trzeciorzędową

$$(BzO)_3\overset{\overset{O}{\|}}{P} + R_3N: \rightarrow (BzO)_2P(O)O^{\ominus} + C_6H_5CH_2\overset{\oplus}{N}R_3$$

(Bz — grupa benzylowa)

bądź poddając je działaniu soli nieorganicznych (*odbenzylowanie anionowe*), szczególnie jodków [34, 35]:

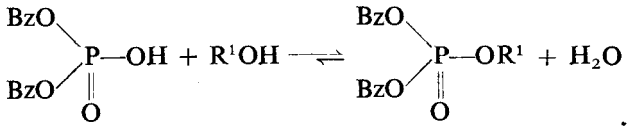
$$I^{\ominus} + C_6H_5{-}CH_2{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{P}(OBz)_2 \rightarrow C_6H_5CH_2I + {}^{\ominus}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{P}(OBz)_2$$

Drugim istotnym problemem syntezy układów z wiązaniem poliestrowym jest tworze-

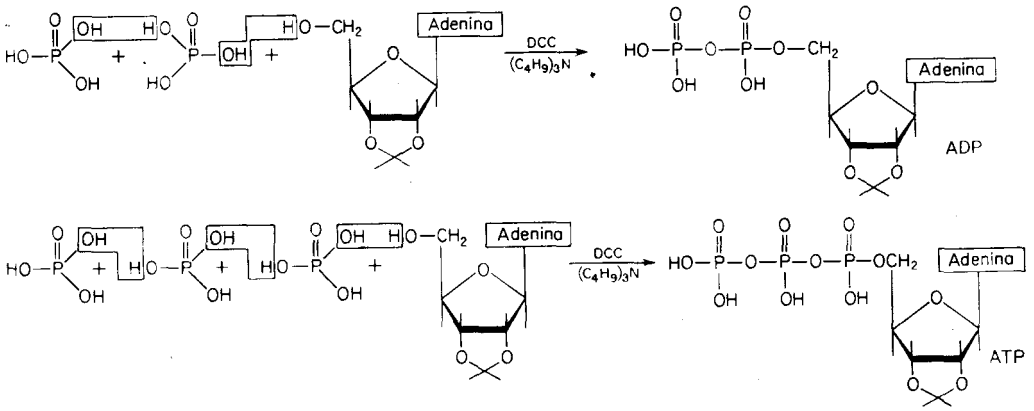
nie tego wiązania poprzez łączenie cząsteczek diestrów kwasu fosforowego o różnej budowie:

$$(R^1O)_2—P(O)—OH + HO—P(O)(OR^2)_2 \rightarrow \begin{cases} \text{pirofosforan symetryczny I} \\ \text{pirofosforan symetryczny II} \\ \text{pirofosforan niesymetryczny} \end{cases}$$

W reakcji powstają trzy różne produkty, w rozkładzie statystycznym 1:1:2. Wielokierunkowość reakcji powoduje, że wydajność poszczególnych estrów jest niewielka. Trudność tę można częściowo ominąć, syntetyzując pirofosforan tetrabenzylu **14.12.3,** a następnie poprzez kolejne odblokowywanie **14.12.4** i estryfikację modyfikować cząsteczkę w pożądanym kierunku. Na przykład na miejsce odszczepionej grupy benzylowej można wprowadzić inną grupę alkilową:



Można też sprzęgać cząsteczkę poprzez odblokowany atom tlenu z następną cząsteczką fosforanu dialkilowego lub dibenzylowego, otrzymując łańcuch polifosforowy przedłużony o następną grupę fosforylową (np. metodą DCC **14.12.3**). Przemienne wykorzystanie metod selektywnej estryfikacji i kondensacji grup fosforanowych zastosowano w syntezie kwasu adenozynodi- i trifosforowego (ADP, ATP), przedstawionej na rys. 14.9.

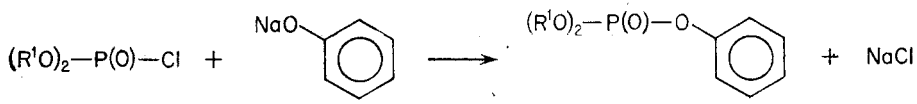


Rys. 14.9. Schemat syntezy kwasu adenozynodifosforowego (ADP) i adenozynotrifosforowego (ATP)

W cząsteczkach, w których atom fosforu jest podwójnie związany z atomem tlenu lub siarki $\left(—P{=}X \leftrightarrow —\overset{\oplus}{P}—\overset{\ominus}{X},\ X = O, S\right)$, atom fosforu nabiera właściwości elektrofilowych, staje się podatny na atak zasady i ulega reakcjom dwucząsteczkowego podstawienia zgodnie z mechanizmem S_N2. Reakcja podstawienia przy fosforylowym atomie fosforu w pochodnych kwasów fosfinowych, fosfonowych i kwasu fosforowego nosi nazwę *reakcji fosforylowania.* Reakcji fosforylowania ulegają m.in. alkohole i aminy. Do najczęściej stosowanych odczynników fosforylujących należą:

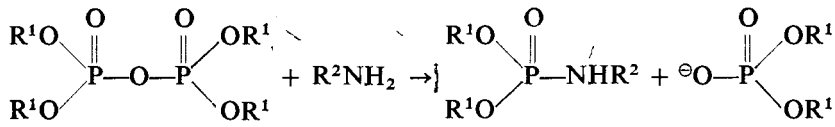
1) chlorki diestrów kwasu fosforowego (chlorofosfoniany) $Cl—P(O)(OR^1)_2$, wykorzystywane do otrzymywania pełnych, różnie podstawionych estrów fosforowych:

$$(R^1O)_2—P(O)—Cl + R^2OH \longrightarrow (R^1O)_2—P(O)—OR^2 + HCl$$



2) diestry kwasu fosforowego $(R^1O)_2—P(O)—OH$,

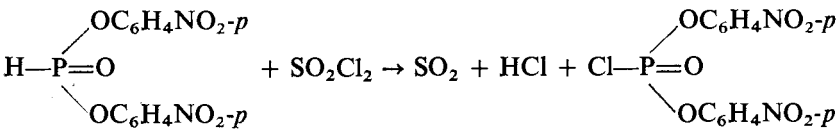
3) pirofosforany tetrafenylu, tetrabenzylu i pokrewne strukturalnie oraz trialkilowe, jako szczególnie korzystne odczynniki do otrzymywania amidów kwasu fosforowego:



Wytworzone w ten sposób wiązanie P—N jest trwale w środowisku obojętnym i zasadowym, natomiast ulega łatwo rozerwaniu w środowisku kwaśnym, stąd częste zastosowanie grupy fosforylowej, jako skutecznej grupy zabezpieczającej aminy w środowisku wodnym.

Bezpośrednie fosforylowanie prowadzi często do mieszaniny zawierającej dużo produktów ubocznych. Fosforylowanie zachodzi w łagodniejszych warunkach, jeżeli pirofosforany tetraalkilowe są wytwarzane w środowisku reakcji.

14.12.1. Otrzymywanie chlorofosfonianu di(*p*-nitro)benzylu [33]



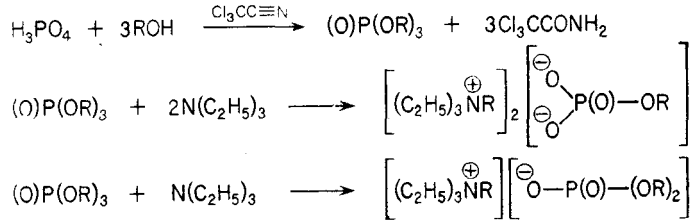
Wyjściowy fosfonian di(*p*-nitro)benzylu otrzymuje się metodą opisaną w **14.11.2.** Reakcję należy prowadzić w atmosferze suchego azotu.

Do zawiesiny fosfonianu di(*p*-nitro)benzylu w tetrachlorku węgla wkrapla się, stale mieszając, chlorek sulfurylu, w temperaturze niższej od 20°C. Po upływie 20 min rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a suchą pozostałość rozpuszcza w chloroformie. Po dodaniu eteru naftowego (t. wrz. 60–80°C) chlorofosfonian di(*p*-nitro)benzylu† wytrąca się w postaci bezbarwnych kryształów. T.t. 107°C, wydajność 93%.

Analogicznie otrzymuje się chlorofosfoniany di(*p*-chloro)benzylu, di(*p*-bromo)benzylu i di(*p*-metylo)benzylu. Po usunięciu rozpuszczalnika związki te stosuje się bezpośrednio do dalszych syntez [36].

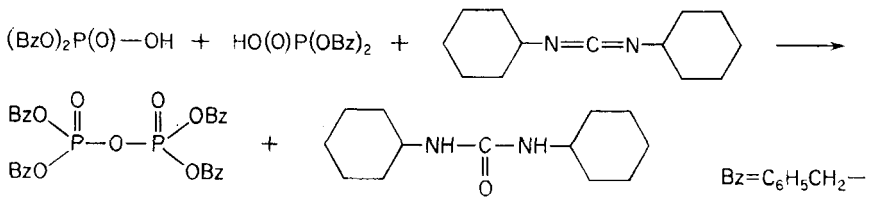
† Do dalszych reakcji należy stosować tylko świeżo przyrządzony chlorofosfonian di(*p*-nitro)benzylu.

14.12.2. Otrzymywanie mono- i diestrów kwasu ortofosforowego [38]



Estry powstają podczas bezpośredniej estryfikacji kwasu ortofosforowego (100%-owego krystalicznego) prowadzonej przy dużym nadmiarze alkoholu i w obecności trichloroacetonitrylu, który ulegając hydrolizie do trichloroacetamidu pochłania wodę tworzącą się w reakcji. Zależnie od stechiometrycznej ilości trzeciorzędowej zasady (1 lub 2 mole cząsteczek) otrzymuje się di- lub monoestry kwasu fosforowego. Nadmiar trichloroacetonitrylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemywa się eterem dla usunięcia reszty alkoholu, oddziela warstwę eterową, a wodną odparowuje do sucha z niewielką ilością cykloheksyloaminy. Pozostałość ponownie rozpuszcza się w wodzie i otrzymaną sól wytrąca nadmiarem acetonu. Sole można przeprowadzić w wolne kwasy stosując wymieniacz jonowy Amberlite IR-120 w formie kwasowej. Właściwości i uwagi dotyczące metod otrzymywania niektórych fosforanów zebrane są w tab. 14.19.

14.12.3. Otrzymywanie pirofosforanu tetrabenzylu [39]



Do eterowego roztworu fosforanu dibenzylu w temperaturze pokojowej dodaje się równomolową ilość dicykloheksylokarbodiimidu†. Po upływie 30 min wytrącony dicykloheksylomocznik odsącza się, eter usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego. Pirofosforan tetrabenzylu (t.t. 61–62°C) otrzymuje się z wydajnością 90%.

14.12.4. Selektywne odszczepianie grup benzylowych [40]

Selektywne odbenzylowanie może być stosowane w przypadku pełnego, mieszanego estru kwasu fosforowego, jeżeli trzeba wprowadzić inną grupę estrową, lub w przypadku

† W reakcji jako środek kondensujący można stosować zamiast dicykloheksylokarbodiimidu trichloroacetonitryl lub izocyjanian alkilu.

Tabela 14.19

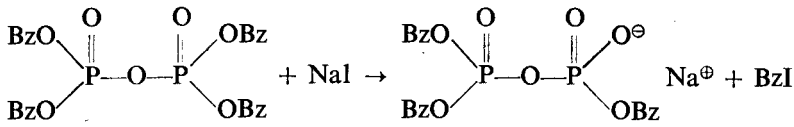
Właściwości i warunki otrzymywania niektórych fosforanów organicznych

Substraty	Środek kondensujący	Zasada (ilość moli cząsteczek na 1 mol cząsteczek H_3PO_4)	Temperatura reakcji [°C] (czas reakcji [h])	Produkt		
				nazwa	t. t. [°C]	wyd. [%]
Kwas *o*-fosforowy Alkohol metylowy	trichloroacetonitryl	trietyloamina (1 mol)	20 (96)	fosforan dimetylowy (sól amonowa)	(rozkład)	75
Kwas *o*-fosforowy Alkohol benzylowy	trichloroacetonitryl	tributyloamina (1 mol)	20 (48)	fosforan dibenzylowy (sól cykloheksyloamoniowa)	92–93 270–270 (rozkład)	76
Kwas *o*-fosforowy Alkohol benzylowy	trichloroacetonitryl lub DCC	trietyloamina (2 mole)	20 (48)	fosforan monobenzylowy (sól dicykloheksyloamoniowa)	104–105 233–234 (rozkład)	40
Kwas *o*-fosforowy Alkohol *tert*-butylowy (w acetonitrylu)	trichloroacetonitryl	trietyloamina (2 mole)	20 (3)	fosforan mono(*tert*-butylowy) (sól dicykloheksyloamoniowa)	191–193	38
Tlenochlorek fosforu Alkohol butylowy (w benzenie)	—	pirydyna†	10 (czas wkraplania +2)	fosforan tributylowy	t. wrz. 160–162/20 hPa	40
Fenolan potasowy Chlorek fosforanu dibenzylowego	—	—	0 (6) 20(12)	fosforan dibenzylowofenylowy	42–43	70

† Stosunek molowy tlenochlorek: alkohol: pirydyna 1:3:3.

pirofosforanów. Odpowiedni dobór warunków reakcji pozwala na odszczepienie jednej, dwóch lub trzech grup benzylowych.

Odszczepienie jednej grupy benzylowej pirofosforanu:



Przyrządza się roztwór pirofosforanu tetrabenzylu i jodku sodowego (w stosunku molowym 1:1) w acetonitrylu (np. 0,5 mmola cząsteczek w 15 cm^3 acetonitrylu). Roztwór pozostawia się w temp. 50°C na 1 h. Po ochłodzeniu do temp. 0°C krystalizuje produkt, którego wydajność po rekrystalizacji z metyloetyloketonu wynosi 61%.

Odszczepienie dwóch grup benzylowych pirofosforanu. Reakcję można prowadzić w roztworze metyloetyloketonu, w temperaturze wrzenia (60°C), przy molowym stosunku pirofosforanu do jodku sodowego 1:2. Pirofosforan dibenzylosodowy, tworzący się z wydajnością 84%, wytrąca się z roztworu w postaci krystalicznej. Wolny kwas można otrzymać po przepuszczeniu soli przez Amberlite IR-120.

Odszczepienie trzech grup benzylowych pirofosforanu. Reakcja przebiega w nieco ostrzejszych warunkach, w obecności bromku sodowego w roztworze glikolu dietylenowego, w temp. 120–135°C, w ciągu 3 h. Przebieg reakcji można śledzić za pomocą chromatografii bibułowej, stosując bibułę przemytą rozcieńczonym kwasem solnym i wodą. Chromatogram rozwija się w układach: kwas octowy:alkohol butylowy:woda (1:4:5) albo alkohol metylowy:stężony roztwór amoniaku:woda (6:1:3). Do wywołania stosuje się wywoływacz Hanesa i Isherwooda, przyrządzany przez zmieszanie 5 cm^3 60%-owego kwasu nadchlorowego z 10 cm^3 roztworu kwasu solnego o stężeniu 1 mol/dm^3 i 25 cm^3 4%-owego roztworu molibdenianu amonowego, i uzupełnienie wodą do 100 cm^3. Chromatogram po spryskaniu wywoływaczem suszy się w temp. 85°C przez 7 min., a następnie umieszcza w komorze nasyconej parami siarkowodoru i wody.

14.13. FOSFINY. METODY OTRZYMYWANIA

Fosfiny są formalnymi analogami fosforowymi amin:

	pierwszorzędowe	drugorzędowe	trzeciorzędowe
fosfina	RPH_2	R^1R^2PH	$R^1R^2R^3P$:
amina	RNH_2	R^1R^2NH	$R^1R^2R^3N$:

Niższe fosfiny alkilowe są na ogół cieczami o nieprzyjemnym zapachu, bardzo łatwo ulegają utlenieniu pod wpływem tlenu atmosferycznego, często wykazują działanie toksyczne lub drażniące.

Uwaga! Praca z fosfinami powinna odbywać się w atmosferze gazu obojętnego i wymaga przestrzegania podstawowych zasad ostrożności.

Znanych jest wiele metod otrzymywania fosfin. Wykorzystuje się przede wszystkim te reakcje, w których kosztem wiązania P—H lub P—X powstaje nowe, trwałe wiązanie P—C, a mianowicie:

1) Reakcje podstawienia nukleofilowego, jakim ulegają halogenki alkilowe pod wpływem silnie nukleofilowego anionu $\diagdown P^{\ominus}$; anion ten tworzy się w środowisku silnie zasadowym ze związków zawierających wiązanie P—H.

2) Reakcje podstawienia elektrofilowego pochodnych zawierających wiązanie P—X ze związkami magnezoorganicznymi.

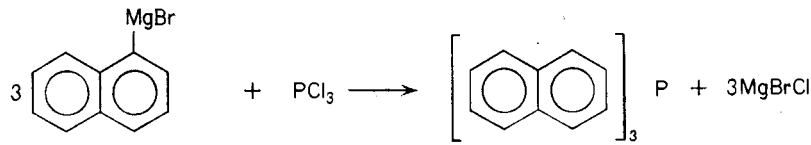
3) Reakcje rodnikowej addycji związków z wiązaniem P—H do układów zawierających wielokrotne wiązanie między atomami węgla.

Alternatywne metody otrzymywania fosfin sprowadzają się do redukcji łatwo dostępnych tlenowych i chlorowcowych pochodnych pięciowartościowego fosforu.

Przyłączanie związków zawierających wiązanie P—H do zaktywowanego wiązania $\diagdown C{=}C\diagup$ lub —C≡C— zostało omówione w rozdz. 5. W niniejszym rozdziale problem otrzymywania fosfin został zawężony do przedstawienia typowych syntez Grignarda (otrzymywanie fosfin aromatycznych) oraz do metod redukcyjnych.

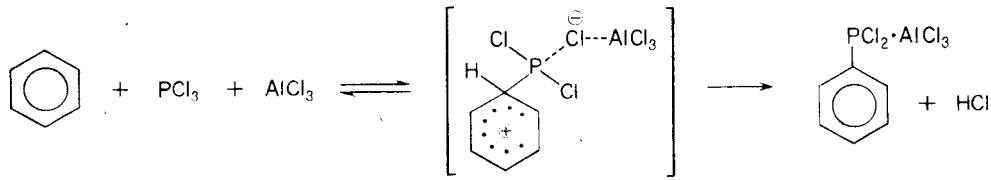
Otrzymywanie fosfin metodą Grignarda

Metodę Grignarda wykorzystuje się często do otrzymywania fosfin oraz ich tlenowych pochodnych. Podstawowymi substratami są chlorki fosforu: PCl_3, PCl_5, $POCl_3$. Fosfiny aromatyczne można otrzymać w reakcji bezpośredniej:



tri (1-naftylo)fosfina

Zamiast trójchlorku fosforu można stosować dichlorek kwasu arylofosfonawego, otrzymywany w *reakcji Friedela–Craftsa*:



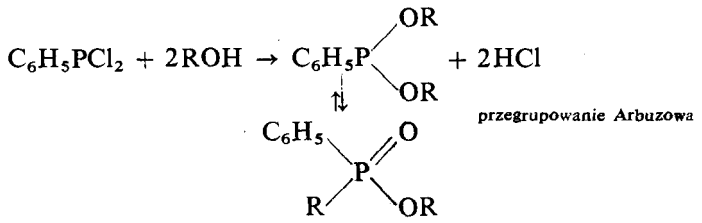
trifenylofosfina

Bezpośrednie działanie związkiem magnezoorganicznym prowadzi zwykle do fosfiny trzeciorzędowej. Sposób postępowania jest taki, jak w klasycznych syntezach Grignarda. W pewnych przypadkach metoda ta pozwala na otrzymywanie dialkilochlorofosfin (czyli

chlorków kwasu dialkilofosfinawego), których reaktywność wykorzystywana jest w wielu syntezach. Dialkilopodstawione pochodne otrzymuje się z PCl_3 w przypadku, gdy odczynnik magnezoorganiczny ma drugo- lub trzeciorzędowy podstawnik alkilowy:

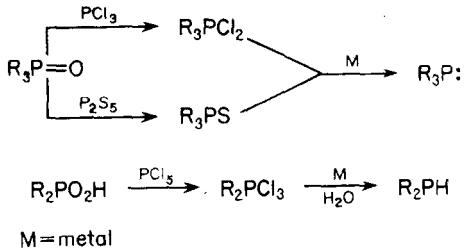
$$PCl_3 + 2(CH_3)_2CHMgCl \rightarrow [(CH_3)_2CH]_2PCl + 2MgCl_2$$
$$PCl_3 + (CH_3)_3CMgCl \rightarrow (CH_3)_3CPCl_2 + MgCl_2$$

W ten sposób otrzymuje się: *tert*-butylodichlorofosfinę (wyd. 70%), diizobutylochlorofosfinę (wyd. 50%), di-*sec*-butylochlorofosfinę (wyd. 75–80%), dicykloheksylochlorofosfinę (wyd. 65%). Fenylo- oraz *p*-tolilodichlorofosfina stosowane są do otrzymywania trzeciorzędowych fosfin w reakcji ze związkami magnezoorganicznymi, bądź wykorzystywane do otrzymywania fenylo- lub *p*-toliloalkilofosfinianów w *przegrupowaniu Arbuzowa*:



Otrzymywanie fosfin metodą redukcji [44]

Zastosowanie metody redukcyjnej pozwala na otrzymywanie fosfiny z każdego związku fosforoorganicznego zawierającego wiązanie P=O, dzięki możliwości wykorzystania następujących przemian:



Redukcję przeprowadza się na ogół za pomocą metali: sodu, litu, potasu, magnezu i cynku lub wodorków metali ($LiAlH_4$). Fosfiny trzeciorzędowe wygodniej jest otrzymywać przez elektroredukcję soli fosfoniowych.

14.13.1. Otrzymywanie tri(1-naftylo)fosfiny metodą Grignarda

$$C_{10}H_7Br + Mg \rightarrow C_{10}H_7MgBr$$
$$3C_{10}H_7MgBr + PCl_3 \rightarrow (C_{10}H_7)_3P + 3MgClBr$$

Uwaga! Przed przystąpieniem do reakcji należy zapoznać się z ogólnymi metodami pracy ze związkami magnezoorganicznymi (patrz rozdz. 8). Otrzymywanie fosfiny należy prowadzić w atmosferze suchego gazu obojętnego.

Do eterowego roztworu bromku 1-naftylomagnezowego, umieszczonego w kolbie trójszyjnej chłodzonej z zewnątrz, wkrapla się eterowy roztwór świeżo destylowanego trójchlorku fosforu (ilości stechiometryczne). Utworzony kompleks rozkłada się wkraplając ostrożnie stechiometryczną ilość kwasu solnego rozcieńczonego wodą z lodem. Trinaftylofosfina zastyga na żółtą masę i w tej postaci utrzymuje się na granicy dwóch faz. Po odsączeniu i dwukrotnej krystalizacji z eteru dietylowego otrzymuje się tri(1-naftylo)fosfinę z wydajnością 35%, t. t. 262°C.

Przykłady fosfin otrzymywanych metodą Grignarda są zestawione w tab. 14.20.

Tabela 14.20

Fosfiny otrzymywane metodą Grignarda

Substraty (stosunek molowy)	Rozpuszczalnik	Produkt			
		nazwa fosfiny	t. t. [°C] (t. wrz. [°C/hPa])	wyd. [%]	literatura
Trójchlorek fosforu + bromek fenylomagnezowy (1 : 3)	eter	trifenylofosfina	78–80 (etanol)	76	—
Trójchlorek fosforu + bromek (*p*-tolilo)magnezowy (1 : 3)	eter†	tri(*p*-tolilo)fosfina	146–147 (aceton)	35	41
Difenylochlorofosfina + bromek heksylomagnezowy (1 : 1)	eter††	difenyloheksylofosfina	(136–140/0,3)	71	42
Difenylochlorofosfina + chlorek *n*-oktylomagnezowy (1 : 1)	eter††	difenylooktylofosfina	(178–179/1,9)	75	42
Difenylochlorofosfina + bromek (*p*-bromo)fenylomagnezowy (1 : 1)	eter†††	difenylo(*p*-bromo)-fenylofosfina	80–81 (181–182/0,03)	73	43
Difenylochlorofosfina + chlorek (*p*-chloro)fenylomagnezowy (1 : 1)	THF	difenylo(*p*-chloro)-fenylofosfina	138–140 (metanol)	84	43

† Związek magnezoorganiczny rozkłada się stosując nasycony roztwór NH_4Cl.
†† Po dodaniu odczynnika Grignarda mieszaninę ogrzewa się we wrzeniu przez 2 h.
††† Podczas dodawania roztworu difenylochlorofosfiny nie przekraczać temp. 10°C.

14.13.2. Otrzymywanie fenylodichlorofosfiny w reakcji Friedela–Craftsa

$$C_6H_6 + PCl_3 + AlCl_3 \rightarrow C_6H_5PCl_3 \cdot AlCl_3 \rightarrow C_6H_5PCl_2 + AlCl_3 + HCl$$

Metodę tę można stosować do otrzymywania fenylodichlorofosfiny w ilości nie większej niż 200 g; podczas pracy na większą skalę następuje zesmolenie produktu.

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, przystosowanej do wprowadzania i odprowadzania gazu obojętnego, umieszcza się benzen, bezwodny chlorek glinowy oraz świeżo destylowany trójchlorek fosforu. Przepuszczając suchy gaz obojętny mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 36 h. W trakcie reakcji chlorek glinowy rozpuszcza się, a mieszanina przybiera ciemnoczerwone zabarwienie. Pod koniec ogrzewania mieszanina rozwarstwia się, przy czym fenylodichlorofosfina przechodzi do

warstwy górnej. (Użycie świeżo destylowanego trójchlorku fosforu zapewnia rozdzielenie warstw.) Dla przesunięcia równowagi w pożądanym kierunku należy pod koniec reakcji dodać nieco tlenochlorku fosforu. Po ochłodzeniu mieszaninę zadaje się benzenem lub toluenem i stechiometryczną ilością wody, i ogrzewa do całkowitego rozłożenia kompleksu $C_6H_5PCl_2 \cdot AlCl_3$. Po rozdzieleniu warstw i oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość zadaje się powtórnie toluenem lub benzenem i odstawia w rozdzielaczu do momentu, aż roztwór stanie się klarowny. Po rozdzieleniu warstw i usunięciu rozpuszczalnika fenylodichlorofosfinę otrzymuje się z wydajnością 50%; t. wrz. 70–71°C/14 hPa. Analogicznie można otrzymać (*p*-tolilo)dichlorofosfinę (dichlorek kwasu *p*-tolilofosfonowego).

14.13.3. Otrzymywanie difenylofosfiny. Redukcja glinowodorkiem litowym

$$4(C_6H_5)_2PCl + LiAlH_4 \rightarrow 4(C_6H_5)_2PH + LiCl + AlCl_3$$

Uwaga! Przed przystąpieniem do reakcji należy zapoznać się z ogólnymi metodami pracy z glinowodorkiem litowym, podanymi w rozdz. 8.

Do zawiesiny 1 mola cząsteczek $LiAlH_4$ w 250 cm^3 bezwodnego eteru wkrapla się powoli w ciągu 2 h roztwór 1 mola cząsteczek difenylochlorofosfiny w 250 cm^3 eteru. Po zakończeniu burzliwej reakcji mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 2 h, a po oziębieniu resztę nieprzereagowanego wodorku rozkłada się wilgotnym eterem (patrz rozdz. 1). Do roztworu dodaje się 400 cm^3 stężonego kwasu solnego, ogrzewa przez chwilę, a następnie dolewa 400 cm^3 wody. Po oziębieniu warstwę eterową oddziela się i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. Difenylofosfinę (t. wrz. 130°C/20 hPa) otrzymuje się z wydajnością 93%.

14.13.4. Otrzymywanie fenylofosfiny. Redukcja sodem [44]

$$4Na + 2C_6H_5PCl_2 \rightarrow C_6H_5P^{2\ominus}\ 2Na^{\oplus} + 2NaCl$$

Do 450 cm^3 bezwodnego toluenu w temp. 100°C dodaje się małymi porcjami, przy energicznym mieszaniu, 1,32 mola atomów sodu. Do otrzymanego piasku sodowego wkrapla się powoli roztwór 0,3 mola cząsteczek fenylodichlorofosfiny w 50 cm^3 toluenu w takim tempie, by toluen samorzutnie wrzał. Po wkropleniu mieszanie kontynuuje się przez 9 h, utrzymując temp. 90°C. Po oziębieniu pozostałości sodu rozkłada się ostrożnie bezwodnym alkoholem etylowym, po czym powoli wprowadza się 200 cm^3 wody. Po rozdzieleniu warstw, warstwę niewodną frakcjonuje się stosując krótką kolumnę destylacyjną. Fenylofosfinę (t. wrz. 160°C) otrzymuje się z wydajnością 71%.

Przykłady fosfin otrzymanych metodą redukcji zebrane są w tab. 14.21.

Tabela 14.21

Fosfiny otrzymywane metodami redukcji tleno- i chloropochodnych związków fosforoorganicznych

Substrat	Reduktor	Rozpuszczalnik	Produkt			
			nazwa	t. wrz. [°C/hPa] (t. t. [°C])	wyd. [%]	literatura
Fenylodichlorofosfina	sód	toluen			71,5	45
Chlorek fenylofosfonylowy	$LiAlH_4$	eter	fenylofosfina	160	55	46
Kwas fenylofosfonowy	$LiAlH_4$	eter			13	47
Chlorek difenylofosfinylowy	$LiAlH_4$	eter	difenylofosfina	130/20	93	48
Difenylochlorofosfina	sód	toluen		78/8	86	45
Tlenek trietylofosfiny	$LiAlH_4$	dioksan		127	90	49
Siarczek trietylofosfiny	$LiAlH_4$	dioksan	trietylofosfina		80	49
Tlenek tributylofosfiny	$LiAlH_4$	dioksan	tributylofosfina	240	71	49
Tlenek trifenylofosfiny	$LiAlH_4$	eter butylowy + benzen			60	48
Siarczek trifenylofosfiny	$LiAlH_4$	dioksan	trifenylofosfina	(80)	58	48
Bromek metylotrifenylofosfoniowy	$LiAlH_4$	THF			85	41
Bromek dimetylotribenzylofosfoniowy	$LiAlH_4$	THF	dimetylobenzylofosfina	93/16	81	50
Jodek metylotrifenylofosfoniowy	sód	toluen	metylodifenylofosfina	184	60	45

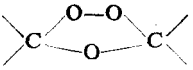
14.14. FOSFINY. REDUKUJĄCE WŁAŚCIWOŚCI ZWIĄZKÓW TRÓJWIĄZALNEGO FOSFORU

Zarówno fosfiny jak i pochodne tlenowe, w których na atomie fosforu znajduje się wolna para elektronowa, wykazują wyraźne właściwości nukleofilowe oraz dużą skłonność do tworzenia trwałych wiązań z atomami węgla, tlenu, siarki i azotu. Dzięki tym właściwościom pochodne trójwiązalnego fosforu stały się grupą związków o wszechstronnym zastosowaniu w ogólnej syntezie organicznej, od prostych reakcji usuwania nadtlenków z eterów lub rozkładu ozonków, poprzez syntezę skomplikowanych układów heterocyklicznych (reduktywna cyklizacja), do zastosowania w syntezach pochodnych penicyliny. Wykorzystanie redukcyjnych właściwości związków trójwiązalnego fosforu do otrzymywania wielu klas związków organicznych przedstawia tab. 14.22.

Do redukcji nadtlenków można stosować fosfiny (najczęściej trietylo- i trifenylofosfinę) lub — tańsze — fosforyny trialkilowe. Związki trójwiązalnego fosforu wykorzystuje się także przy usuwaniu nadtlenków z rozpuszczalników, takich jak eter, tetrahydrofuran i dioksan. Większość nadtlenków o niewielkiej masie cząsteczkowej reaguje już w temperaturze pokojowej. Ozonki powstające podczas reakcji ozonolizy w roztworze chlorku

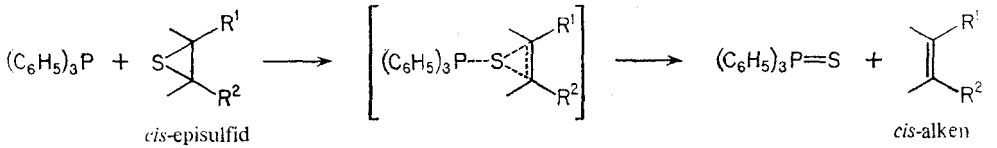
Tabela 14.22

Reakcje redakcji pochodnymi trójwartościowego fosforu

Substraty	Produkty redukcji
Nadtlenki (R)H—O—O—H(R)	woda lub alkohole ROH
Disulfidy R—S—S—R^1	tiole RSH i R^1SH
Wodoronadtlenki	alkohole ROH
Wodoronadtlenki nienasycone	alkohole nienasycone
Nadtlenokwasy organiczne R—COOOH	kwasy karboksylowe R—COOH
Ozonki 	aldehydy lub ketony
N-Tlenki $R^1R^2R^3N{=}O$	aminy $R^1R^2R^3N$
S-Tlenki $R^1—\overset{\overset{O}{\|}}{S}—R^2$	sulfidy $R^1—S—R^2$

etylu lub chlorku metylu, bez konieczności wyodrębniania z mieszaniny poreakcyjnej, można poddawać redukcji za pomocą fosfin lub fosforynów.

Pochodne trójwiązalnego fosforu P(III) są odczynnikami miękkimi (wg podziału na miękkie i twarde kwasy i zasady — por. rozdz. 3) i ta właściwość tłumaczy wielkie powinowactwo pochodnych P(III) do związków siarki (podrozdz. 14.15 — otrzymywanie siarczków fosfin). Desulfuracja związków siarkoorganicznych: episulfidów, disulfidów, sulfidów, tioli, tionowęglanów itp. może mieć charakter rodnikowy bądź jonowy. Do najciekawszych zastosowań związków trójwartościowego fosforu należy niewątpliwie stereospecyficzna reakcja odsiarkowania episulfidów, polegająca na nukleofilowym podstawieniu przy atomie fosforu:



cis-episulfid *cis*-alken

Chloroformowy roztwór fosfiny zmieszany z roztworem episulfidu w tym samym rozpuszczalniku ogrzewa się przez 1 h w temperaturze wrzenia, po czym najczęściej oddestylowuje się alken ze środowiska reakcji, lub też wyodrębnia go chromatograficznie.

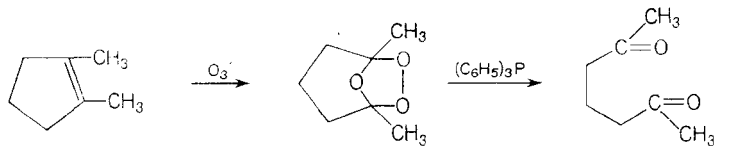
Rodnikowa desulfuracja sulfidów, disulfidów i tioli pod wpływem fosforynu trietylowego zyskuje coraz większe znaczenie [51, 53].

14.14.1. Redukcja nadtlenków

Nadtlenek organiczny rozpuszczony w eterze, eterze naftowym lub benzenie ulega rozkładowi podczas wkraplania roztworu fosfiny w tym samym rozpuszczalniku. Nadtlenki trudno rozpuszczalne można poddawać tej reakcji w postaci zawiesiny. Jeżeli stosuje się trietylofosfinę, reakcję należy prowadzić w atmosferze azotu lub argonu pozbawionego tlenu. Redukcja przebiega na ogół samorzutnie i bardzo szybko, jedynie nadtlenki dial-

kilowe wymagają dłuższego ogrzewania (20–30 h w temp. 80–100°C). Podczas tej reakcji fosfiny ulegają utlenieniu do tlenków fosfin; od właściwości powstałego tlenku zależy sposób oddzielenia go od mieszaniny poreakcyjnej. Tlenek trietylofosfiny należy usunąć przez ekstrakcję wodą, tlenek trifenylofosfiny należy wytrącić z roztworu eterem naftowym i odsączyć. Nadmiar nieprzereagowanej trietylofosfiny można rozłożyć, przedmuchując roztwór strumieniem powietrza, natomiast nadmiar trifenylofosfiny należy wytrącić w postaci kompleksu z $HgCl_2$. Dalsze oczyszczanie zależy od właściwości produktu.

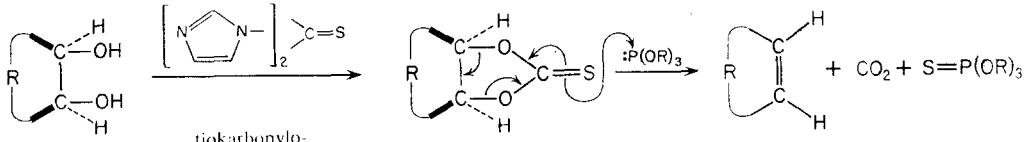
14.14.2. Redukcja ozonków



1,2-dimetylo-1-cyklopenten | ozonek 1,2-dimetylo-1-cyklopentenu | 2,6-heptanodion t. wrz. 98–100°C/18 hPa

Reakcji poddaje się ozonki otrzymane podczas ozonolizy, w trakcie której następuje przyłączenie ozonu do wiązania wielokrotnego. Przez roztwór ozonków w chloroetanie lub dichlorometanie w temperaturze około −70°C przepuszcza się strumień tlenu w celu zlikwidowania nadmiaru ozonu. Następnie roztwór ozonku, nadal w tej samej temperaturze, zadaje się powoli, chłodząc, odpowiednią ilością roztworu fosfiny, najczęściej trifenylofosfiny w roztworze eterowym. Po zakończeniu reakcji bardziej lotne rozpuszczalniki oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Zagęszczony roztwór chłodzi się i dodaje eter naftowy, aż do całkowitego wytrącenia tlenku trifenylofosfiny. Produkt otrzymany z rozkładu ozonków znajduje się w przesączu.

14.14.3. Stereoselektywne przekształcenie *cis*-1,2-dioli poprzez tionowęglany w związki nienasycone [52]



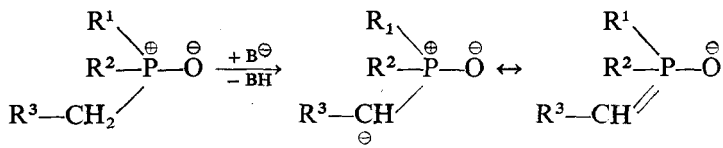
cis-1,2-diol | tiokarbonylodiimidazol | tionowęglan | *cis*-alken

Przekształcenie *cis*-1,2-dioli w tionowęglany zachodzi podczas półgodzinnego ogrzewania do wrzenia roztworu diolu w toluenie lub ksylenie z równomolową ilością tiokarbonylodiimidazolu. Imidazol powstający w reakcji oddziela się przez ekstrakcję wodą, a otrzymany tionowęglan wyodrębnia się z roztworu benzenowego przez destylację. Jeżeli tionowęglan jest substancją stałą, to benzen odparowuje się do sucha, ester rozpuszcza w alkoholu i wytrąca wodą. Wydajność reakcji wynosi prawie 100%. Przekształcenie tionowęgla-

nów w odpowiednie alkeny następuje w drugim etapie reakcji. W tym celu mieszaninę tionowęglanu i fosforynu trietylowego (w dużym nadmiarze) umieszcza się w kolbie okrągłodennej z chłodnicą zwrotną, w atmosferze suchego gazu obojętnego. Fosforyn trietylowy jest równocześnie rozpuszczalnikiem w tej reakcji. Mieszaninę substratów ogrzewa się do wrzenia przez 70–80 h. Po zakończeniu reakcji nadmiar fosforynu poddaje się hydrolizie, wkraplając ostrożnie wodny roztwór zasady sodowej, a otrzymany alken ekstrahuje się odpowiednim rozpuszczalnikiem. Jest to metoda szczególnie cenna dla otrzymywania nienasyconych cukrów oraz nietrwałych alkenów, niezwykle trudnych do otrzymania na innej drodze (cyklobuten, oba enancjomery *trans*-cyklooktenu, (+)-twisten, *trans*-cyklohepten i inne). Ostateczna wydajność produktów sięga 80–90%.

14.15. TLENKI I SIARCZKI FOSFIN

Tlenki i siarczki fosfin nie mają tak szerokiego znaczenia preparatywnego jak inne klasy związków fosforoorganicznych, ze względu na trwałość wytwarzającego się samorzutnie i z wielką łatwością wiązania $\rangle P{=}O \leftrightarrow \rangle \overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{O}$ czy $\rangle P{=}S$. Dzięki dodatniemu ładunkowi na atomie fosforu, grupa fosforyłowa wywiera dodatni efekt indukcyjny na sąsiednie grupy alkilowe, szczególnie zaś na grupy mające protony przy atomie węgla α, skąd wywodzi się zastosowanie tlenków trzeciorzędowych fosfin do wytwarzania ylidów fosfoniowych o budowie analogicznej do odczynników Wittiga (podrozdz. 14.17) [63]:



Tlenki fosfin, szczególnie niższych fosfin alifatycznych, można otrzymać przez utlenianie fosfin tlenem powietrza, bądź za pomocą szeregu środków utleniających, jak woda utleniona, nadtlenki, nadtlenokwasy i ozonki (por. redukujące właściwości fosfin). Proces taki jest zazwyczaj egzotermiczny, dlatego też środek utleniający należy dozować do fosfiny rozcieńczonej rozpuszczalnikiem obojętnym. Trzeciorzędowe fosfiny aromatyczne są mniej podatne na utlenienie. Charakter nukleofilowy słabnie na skutek współudziału pary elektronowej atomu fosforu w rezonansie trzech podstawników arylowych. Tlenki trzeciorzędowych fosfin aromatycznych, a szczególnie optycznie czynne tlenki niesymetrycznie podstawionych fosfin, wygodnie jest otrzymywać metodą elektroredukcji czwartorzędowych soli fosfoniowych (podrozdz. 14.16). Tlenki fosfin można także otrzymać w reakcjach Grignarda, stosując tlenochlorek fosforu $POCl_3$ jako jeden z substratów.

Bezpośrednia reakcja fosfin i innych fosforoorganicznych związków z siarką elementarną znana jest od ponad stu lat i stosowana nadal do otrzymania siarczków fosfin. Reakcja jest również egzotermiczna i zachodzi niekiedy natychmiast. Siarczki reaktywnych fosfin zazwyczaj otrzymuje się prowadząc reakcję w rozpuszczalniku obojętnym i na niewielką skalę. W przypadku mniej reaktywnych związków wskazane jest około godzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną mieszaniny reagentów, użytych w stosunku stechiometrycznym.

Tlenki i siarczki fosfin trzeciorzędowych, alifatycznych oraz aromatycznych służą jako pochodne fosfin do ich dokładniejszej charakterystyki. Właściwości spektroskopowe tych związków są podane w tab. 14.13 i 14.14. Właściwości fizyczne tlenków i siarczków fosfin, omawianych w niniejszym rozdziale, są zebrane w tab. 14.23.

Tabela 14.23

Właściwości fizyczne tlenków i siarczków fosfin

Nazwa fosfiny	T. t. [°C] (T. wrz. [°C/hPa])	
	tlenku fosfiny	siarczku fosfiny
Trifenylofosfina	153–154	157–158
Tri(*p*-tolilo)fosfina	145–146	182–183
Difenylo(*p*-bromo)fenylofosfina	154–156†	142–144††
Difenylo(*p*-chloro)fenylofosfina	143–144†	129–132
Tri(*p*-chloro)fenylofosfina	170–175†††	152–153††
Tri(2-karboetoksyetylo)fosfina	(300/0,3)	(214/1,5)
Metyloetylofenylofosfina	47–48	(103–105/0,5)
Etylofenylobenzylofosfina	110–111	80–81
Tri(hydroksymetylo)fosfina	44–45	96,5–98
Tribenzylofosfina	214–215	268–269††††
Trietylofosfina	(50–52)†††	110–117†^{ooo}
Difenyloheksylofosfina	61–62	53–54†^{ooo}
Difenylooktylofosfina	64–65	114–116

† Krystalizowany z mieszaniny wody z alkoholem metylowym.
†† Krystalizowany z metanolu.
††† Higroskopijny.
†††† Krystalizowany z acetonu.
†^{ooo} Krystalizowany z eteru naftowego.

14.15.1. Otrzymywanie tlenku tri(2-cyjanoetylo)fosfiny przez utlenienie nadtlenkiem wodoru w kwasie octowym [54]

$$(CN—CH_2—CH_2)_3P + H_2O_2 \rightarrow (CN—CH_2—CH_2)_3P{=}O + H_2O$$

0,5 mola cząsteczek tri(2-cyjanoetylo)fosfiny w 250 cm^3 lodowatego kwasu octowego umieszcza się w trójszyjnej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkraplacz, termometr i mieszadło magnetyczne. Do roztworu fosfiny wkrapla się powoli roztwór 0,5 mola cząsteczek nadtlenku wodoru w 25 cm^3 lodowatego kwasu octowego, przyrządzony z 30%-owego roztworu H_2O_2. Podczas wkraplania kolbę należy chłodzić w łaźni z lodem, by temperatura nie przekroczyła 55°C. Po wkropleniu roztwór miesza się jeszcze przez 0,5 h, nadmiar nadtlenków usuwa się, np. dodając niewielką ilość roztworu soli żelazawej, a następnie zatęża na wyparce obrotowej do objętości około 100 cm^3. Do zatężonego roztworu dodaje się taką samą objętość zimnego acetonu, co powoduje wytrącenie tlenku fosfiny. Produkt można poddać krystalizacji z mieszaniny alkoholu izopropylowego i wody. Tlenek tri(2-cyjanoetylo)fosfiny (t. t. 172–173°C) otrzymuje się z wydajnością 85%.

14.15.2. Otrzymywanie tlenku difenyloheksylofosfiny przez utlenienie nadtlenkiem wodoru w acetonie [42]

$$(C_6H_5)_2P(C_6H_{13}) + H_2O_2 \rightarrow (C_6H_5)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}(C_6H_{13}) + H_2O$$

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, termometr, wkraplacz i mieszadło magnetyczne, przygotowuje się roztwór 0,1 mola cząsteczek difenyloheksylofosfiny w 150 cm^3 acetonu. Do roztworu fosfiny wkrapla się 0,11 mola cząsteczek nadtlenku wodoru w postaci 10%-owego wodnego roztworu, regulując wkraplanie w taki sposób, by temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 40°C (około 2 h). Po wkropleniu całości roztworu nadtlenku wodoru mieszaninę ogrzewa się jeszcze do wrzenia przez 2 h. Roztwór chłodzi się następnie do temp. 30°C i wylewa, mieszając, do dwukrotnie większej objętości wody. Tlenek fosfiny ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy przemywa się 5%-owym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, a po oddestylowaniu eteru produkt poddaje się dwukrotnej krystalizacji z eteru naftowego (t. wrz. 60–80°C). Tlenek difenyloheksylofosfiny (t. t. 61–62°C) otrzymuje się z wydajnością 44%.

14.15.3. Otrzymywanie tlenku tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny przez utlenienie chlorowodorku fosfiny [54]

$$HCl \cdot P(CH_2{-}CH_2{-}CO{-}OC_2H_5)_3 + H_2O_2 + CH_3COONa \rightarrow$$
$$\rightarrow O{=}P(CH_2{-}CH_2{-}CO{-}OC_2H_5)_3 + H_2O + CH_3COOH + NaCl$$

W kolbie, zaopatrzonej w termometr, wkraplacz i mieszadło magnetyczne, przyrządza się wodny roztwór 0,1 mola cząsteczek chlorowodorku tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny i 0,1 mola cząsteczek octanu sodowego w 50 cm^3 wody. Do kolby, umieszczonej w łaźni oziębiającej, wkrapla się powoli 8 cm^3 30%-owego roztworu nadtlenku wodoru (0,1 mola) w 10 cm^3 wody z taką szybkością, by temperatura mieszaniny nie przekroczyła 55°C. Po wkropleniu roztwór miesza się do momentu, w którym bez zewnętrznego chłodzenia osiągnie temperaturę pokojową. Przed wyodrębnieniem produktu należy wykonać próbę jodowo-skrobiową na obecność nadtlenków. Po uzyskaniu negatywnego wyniku próby, roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie ekstrahuje 50 cm^3 gorącego kwasu octowego. Do oziębionego ekstraktu dodaje się 100 cm^3 metyloizobutyloketonu, co powoduje wytrącenie się tlenku fosfiny. Tlenek tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny (t. t. 155–156°C) otrzymuje się z wydajnością 94%.

14.15.4. Otrzymywanie siarczku tri(2-cyjanoetylo)fosfiny w reakcji z zawiesiną siarki w benzenie

$$(CN{-}CH_2{-}CH_2)_3P + S \rightarrow (CN{-}CH_2{-}CH_2)_3P{=}S$$

Reakcję prowadzi się w atmosferze azotu. Do zawiesiny siarki w benzenie dodaje się od razu całą, równomolową porcję tri(2-cyjanoetylo)fosfiny. Po zakończeniu żywiołowej

reakcji roztwór ogrzewa się jeszcze do wrzenia przez 0,5–1 h pod chłodnicą zwrotną. Po oziębieniu z roztworu wytrąca się osad siarczku, który można oczyścić przez krystalizację z wody. Siarczek tri(2-cyjanoetylo)fosfiny (t.t. 141–142°C) otrzymuje się z wydajnością 75%.

14.15.5. Otrzymywanie siarczku tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny

$$P(CH_2—CH_2—CO—OC_2H_5)_3 + S \rightarrow S=P(CH_2—CH_2—CO—OC_2H_5)_3$$

Reakcję prowadzi się jak w **14.15.4.** Produkt oczyszcza się stosując chromatografię kolumnową na silikażelu, eluując benzenem siarkę a następnie siarczek. Siarczek tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny (t. wrz. 214°C/1,3 hPa) otrzymuje się z wydajnością 80%.

14.15.6. Otrzymywanie siarczku trifenylofosfiny

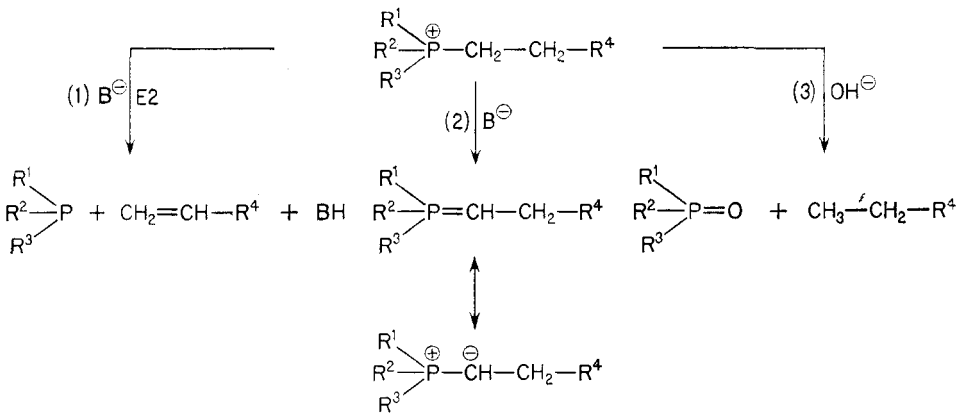
$$(C_6H_5)_3P + S \rightarrow (C_6H_5)_3P=S$$

Przyrządza się roztwór 0,05 mola cząsteczek trifenylofosfiny w 40 cm^3 benzenu i dodaje 0,05 mola atomów siarki. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez 6–8 h. Postęp reakcji można śledzić chromatograficznie na płytkach z obojętnym tlenkiem glinowym, stosując mało polarne rozpuszczalniki i wywoływanie parami jodu. Po zakończeniu reakcji benzen oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a surowy siarczek krystalizuje z alkoholu lub eteru dietylowego. Siarczek trifenylofosfiny (t.t. 156–158°C) otrzymuje się z wydajnością 85%.

14.16. CZWARTORZĘDOWE SOLE FOSFONIOWE

Reaktywność

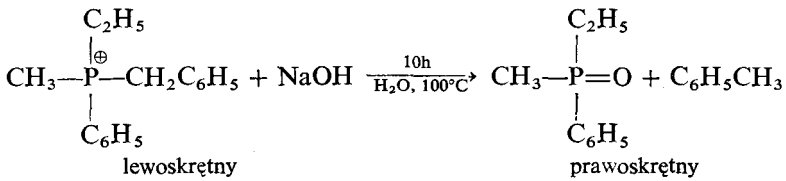
Czwartorzędowe sole fosfoniowe wykazują bardziej zróżnicowaną reaktywność niż analogiczne sole amoniowe. Wynika to z większego promienia atomu fosforu w porównaniu z atomem azotu, a także z możliwości wykorzystania orbitalu *d* tylko przez pierwszy z wymienionych atomów. Atom fosforu w czwartorzędowych solach fosfoniowych jest dodatnio naładowany i dlatego jest bardzo podatny na atak czynników nukleofilowych. Przebieg reakcji zależy od charakteru atakującego nukleofilu i budowy grup alkilowych, połączonych z atomem fosforu:



Reakcja eliminacji E2 (1) zachodzi pod wpływem zasady tylko w tych przypadkach, gdy tworzący się w pierwszym etapie reakcji karboanion jest silnie stabilizowany sprzężeniem z inną grupą funkcyjną.

Reakcja tworzenia ylidów fosforowych pod wpływem zasad (2) jest charakterystyczna dla soli fosfoniowych. Ylidy fosforowe wykorzystuje się w *reakcji Wittiga* (podrozdz. 14.17).

Reakcja rozkładu czwartorzędowych soli fosfoniowych pod wpływem alkaliów (3) jest wykorzystywana do otrzymywania tlenków fosfin trzeciorzędowych. W środowisku alkalicznym (wodny bądź alkoholowo-wodny roztwór wodorotlenku sodowego lub stałe, sproszkowane wodorotlenki) sole fosfoniowe zachowują się nieco inaczej niż sole amoniowe. W pierwszym etapie reakcji powstaje wprawdzie przejściowo czwartorzędowy wodorotlenek fosfoniowy, ale i w tym przypadku naturalna tendencja atomu fosforu do koordynacji z atomem tlenu stanowi siłę napędową dalszych przemian. W następnym etapie reakcji następuje przegrupowanie wodorotlenku fosfoniowego i tworzy się tlenek fosfiny i odpowiedni węglowodór. Jest to reakcja stereoselektywna, której towarzyszy inwersja konfiguracji. Z chiralnego, lewoskrętnego jodku benzyloetylofenylometylofosfoniowego powstaje wyłącznie prawoskrętny tlenek etylofenylometylofosfiny oraz toluen, a z soli prawoskrętnej — lewoskrętny tlenek:



Pod wpływem zasady łatwość odszczepiania się podstawników związanych z atomem fosforu maleje w szeregu: benzyl > *o-m-p*-nitrofenyl > *p*-chlorofenyl > 1- i 2-naftyl > fenyl > metyl > fenetyl > etyl > wyższe grupy alkilowe. Alkalicznemu rozpadowi ulegają najłatwiej sole fosfin z podstawnikami aromatycznymi. Do otrzymywania tlenków fosfin trzeciorzędowych stosuje się przeważnie benzylowe sole fosfoniowe [55]. Sole te są również cennymi związkami wyjściowymi do otrzymywania niesymetrycznie podstawionych fosfin metodą elektroredukcji.

Szczególne znaczenie wśród czwartorzędowych soli fosfoniowych ma bromek winylotrifenylofosfoniowy:

$$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus}$$

Związek ten jest stosowany w wielu syntezach związków hetero- i karbocyklicznych oraz do wytwarzania podstawionych soli fosfoniowych typu:

$$XCH_2{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus}$$

Reakcje z alkoholami, fenolami, tiolami, dimetyloaminą noszą nazwę *reakcji fosfonioetylowania* i przebiegają z wydajnością prawie ilościową:

$$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus} + C_6H_5OH \rightarrow \underset{\displaystyle OC_6H_5}{\overset{\displaystyle |}{CH_2{-}CH_2}}{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus}$$

$$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus} + ROH \rightarrow RO{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus}$$

$$CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus} + HN(CH_3)_2 \rightarrow (CH_3)_2N{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus}$$

Bromek winylotrifenylofosfoniowy otrzymuje się w reakcji termolitycznego rozkładu bromku (2-fenoksyetylo)trifenylofosfoniowego, tworzącego się łatwo z trifenylofosfiny i 2-bromofenetolu **14.16.4.**

Elektroredukcja benzylowych soli fosfoniowych

Czwartorzędowe sole fosfoniowe tworzą się znacznie łatwiej i szybciej niż odpowiednie czwartorzędowe sole amin, dzięki większej nukleofilowości atomu fosforu (np. czwartorzędowej soli trifenyloaminy nie udało się otrzymać; jej fosforowy odpowiednik ulega czwartorzędowaniu bez specjalnych trudności). Jednocześnie też sole fosfoniowe znacznie łatwiej ulegają elektroredukcji od swych azotowych analogów, szczególnie na elektrodzie ołowiowej i rtęciowej. Różne podstawniki przy czwartorzędowym atomie fosforu, wykazując odmienne powinowactwo do elektrody, odszczepiają się z różną łatwością, tak że z soli fosfoniowej zawierającej różne podstawniki powstaje na ogół w przewadze jedna fosfina trzeciorzędowa:

$$R^1R^2R^3R^4\overset{\oplus}{P}\,X^{\ominus} \rightarrow R^1R^2R^3P{:} + R^4H + X_2$$

W skład powstającego węglowodoru R^4H wchodzi ten podstawnik, który zajmuje najbardziej przesunięte w prawo miejsce w następującym szeregu, obrazującym powinowactwo podstawników do elektrody:

$$p\text{-}CH_3O{-}C_6H_5 > CH_3 > C_6H_5 > C_2H_5 > HC(CH_3)_2 > C(CH_3)_3 > > CH_2{-}CH_2OH,\ C_6H_5CH_2.$$

Dzięki znacznie większej łatwości odszczepiania się rodnika benzylowego w trakcie elektroredukcji, mono, di- i tribenzylowe sole fosfoniowe znalazły zastosowanie w syntezie niesymetrycznie podstawionych fosfin oraz chiralnych czwartorzędowych soli fosfoniowych. Możliwości te przedstawia następujący ciąg reakcji:

$$R^1\overset{\oplus}{P}(CH_2C_6H_5)_3Br^{\ominus} \xrightarrow[(Hg)]{2e^{\ominus}} R^1P(CH_2C_6H_5)_2 \xrightarrow{R^2Br}$$

$$\rightarrow \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}\!\!>\overset{\oplus}{P}(CH_2C_6H_5)_2Br^{\ominus} \xrightarrow[(Hg)]{2e^{\ominus}} \begin{matrix} R^1 \\ R^2 \end{matrix}\!\!>P{-}CH_2C_6H_5 \xrightarrow{R^3Br} \ldots$$

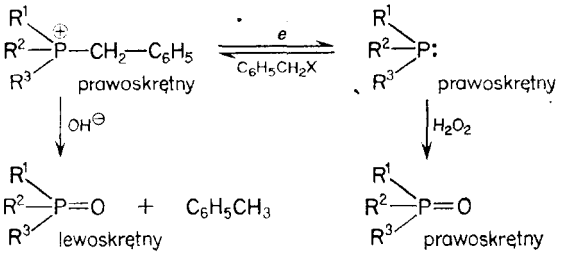
$$\rightarrow \begin{matrix} R^1 & & R^3 \\ & \overset{\oplus}{P} & \\ R^2 & & R^4 \end{matrix}\ Br^{\ominus}$$

Niewątpliwą zaletę metody elektroredukcji soli fosfoniowych stanowi łatwość jej przeprowadzenia, dobra wydajność i wysoka czystość produktów.

W trakcie redukcji powstaje przejściowo związek pięciowiązalnego fosforu R_4PH, który udało się wyodrębnić:

$$R_4\overset{\oplus}{P} \xrightarrow[H^{\oplus}]{2e^{\ominus}} [R_4PH] \rightarrow R_3P: + RH$$

Konfiguracja wokół atomu fosforu chiralnej fosfiny, otrzymanej z optycznie czynnej soli fosfoniowej podczas elektroredukcji, pozostaje niezmieniona. Reakcja utleniania chiralnej fosfiny nadtlenkiem wodoru również nie powoduje zmiany konfiguracji. Inwersja konfiguracji chiralnej soli fosfoniowej następuje podczas jej alkalicznej degradacji. Przeprowadzając jedną lub drugą reakcję można z optycznie czynnej soli fosfoniowej otrzymać oba stereoizomeryczne tlenki fosfin:



Metody otrzymywania soli fosfoniowych

Sole fosfoniowe otrzymuje się zwykle w reakcji elektrofilowego przyłączenia halogenku alkilu lub innych chlorowcopochodnych do fosfin. Najłatwiej reagują jodki alkilowe, następnie bromki i chlorki. Szybkość reakcji zależy także od rodzaju grupy alkilowej; do najbardziej reaktywnych należą halogenki: metylu, benzylu, allilu oraz β-chlorowcoketony. W przypadku bardziej reaktywnych halogenków sól fosfoniowa wytrąca się po zmieszaniu benzenowych lub eterowych roztworów substratów. Jeżeli osad nie wytrąca się, mieszaninę należy podgrzewać do zakończenia reakcji.

W przypadku mniej reaktywnych halogenków do reakcji używa się rozpuszczalników o większej polarności (dimetyloformamid, acetonitryl, nitrometan i nitrobenzen) lub prowadzi się proces w stanie stopionym w temperaturze do 200°C, w ciśnieniowej ampułce. Tę ostatnią metodę stosuje się przeważnie przy otrzymywaniu soli difosfoniowych. Reakcja wykonywana w roztworze benzenowym prowadzi z reguły do wytworzenia soli pojedynczej.

Otrzymywanie soli *bis*-fosfoniowych przebiega zwykle trudniej i wymaga wielogodzinnego ogrzewania substratów, stopionych lub w wysokowrzącym rozpuszczalniku, często pod ciśnieniem.

Sole fosfoniowe oczyszcza się przez krystalizację z wyższych alkoholi. Sole otrzymywane z przeznaczeniem do reakcji Wittiga (por. podrozdz. 14.17) mogą być używane po dokładnym przemyciu, bez dalszego oczyszczania. Konieczne jest jednak dokładne ich wysuszenie w podwyższonej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem, ponieważ większość soli fosfoniowych jest higroskopijna i może okludować cząsteczki rozpuszczalnika.

14.16.1. Otrzymywanie bromku metylotrifenylofosfoniowego

$$(C_6H_5)_3P + CH_3Br \rightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_3\ Br^{\ominus}$$

0,21 mola cząsteczek trifenylofosfiny† rozpuszcza się w 45 cm^3 suchego benzenu i umieszcza w ampułce lub butelce próżniowej. Do roztworu dodaje się 0,3 mola cząsteczek świeżo destylowanego bromku metylu, butelkę zamyka się szczelnie, zabezpiecza siatką drucianą i pozostawia w temperaturze pokojowej na dwa dni. Po otwarciu naczynia bezbarwne kryształy sączy się i przemywa na sączku około 500 cm^3 gorącego benzenu dla wymycia resztek fosfiny, po czym suszy w temp. 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem nad P_2O_5. Bromek metylotrifenylofosfoniowy†† (t.t. 232–233°C) otrzymuje się z wydajnością około 95%.

Tabela 14.24

Warunki reakcji i właściwości czwartorzędowych halogenków otrzymywanych z trifenylofosfiny†

Substraty: trifenylofosfina +...	Czas reakcji [h]	Produkt			
		nazwa czwartorzędowego halogenku	t. t. [°C]	rozpuszczalnik do krystalizacji	wyd. [%]
Chlorek benzylu	6	chlorek benzylotrifenylofosfoniowy	298–300	metanol–eter	60
Bromek benzylu	0,5	bromek benzylotrifenylofosfoniowy	287–289	etanol	68
Jodek benzylu	0,5	jodek benzylotrifenylofosfoniowy	257–260	etanol	77
Bromek propylu	5	bromek propylotrifenylofosfoniowy	230–231	metanol–eter	45
Bromooctan metylu††	0,5+12	bromek karbometoksymetylotrifenylofosfoniowy	155–156	chloroform–eter	88
Jodek propylu	0,5	jodek propylotrifenylofosfoniowy	205–206	etanol	63
Bromek allilu†††	12	bromek allilotrifenylofosfoniowy	209–214	benzen	92
Bromek fenacylu	0,5	bromek fenacylotrifenylofosfoniowy	279–280	metanol–octan etylu	75
Chlorek cynamonylu††††	12	chlorek cynamonylotrifenylofosfoniowy	224–226	etanol–eter	92
Bromooctan etylu††	0,5+12	bromek karboetoksymetylotrifenylofosfoniowy	158–159	chloroform–eter naftowy	80

† Wymienione w tabeli czwartorzędowe sole fosfoniowe są stosowane jako związki wyjściowe do otrzymywania odczynników Wittiga — podrozdz. 14.17. Obszarne zestawienie metod otrzymywania czwartorzędowych soli fosfoniowych i ich właściwości są podane w „Organic Reactions", Vol. 15, wyd. J. Wiley, 1965, str. 402.

†† Bromooctan w suchym benzenie wkrapla się przez 0,5 h, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej na 12 h.

††† Po dwunastogodzinnym przechowywaniu w temperaturze pokojowej mieszaninę substratów ogrzewa się we wrzeniu przez 1 h.

†††† Wkrapla się roztwór chlorku cynamonylu w ksylenie.

---

† Trifenylofosfina ulega także szybko czwartorzędowaniu pod wpływem CH_3Br rozpuszczonym w acetonitrylu, w temp. 40°C. Wydajność prawie ilościowa.

†† Halogenki benzylotrifenylofosfoniowe otrzymuje się ogrzewając równomolowe ilości trifenylofosfiny i jodku, bromku lub chlorku benzylu w suchym benzenie pod chłodnicą zwrotną. Czas reakcji wynosi odpowiednio 0,5, 0,5 i 6 h.

Charakterystykę otrzymanych analogicznie soli fosfoniowych przedstawiono w tab. 14.24.

14.16.2. Otrzymywanie soli fosfoniowych z mniej reaktywnych halogenków

Prawie ilościowe wydajności soli fosfoniowych otrzymuje się prowadząc reakcję czwartorzędowania fosfiny w acetonitrylu, ogrzewając pod chłodnicą zwrotną lub w naczyniu ciśnieniowym mieszaninę fosfiny z niewielkim nadmiarem halogenku alkilowego (0,05–0,1 mola). W tabeli 14.25 zestawiono przykłady soli fosfoniowych otrzymanych tą metodą.

Tabela 14.25

Sole fosfoniowe otrzymywane z halogenku alkilu i odpowiedniej fosfiny wg 14.16.2

Substraty	Czas reakcji [h]	Temperatura reakcji [°C]	Produkt	
			nazwa	t. t. [°C]
Bromek etylu Fenylodibenzylofosfina	14	65	bromek etylofenylodibenzylofosfoniowy	180–183 (metanol–eter)
Bromek metylu Fenylodibenzylofosfina	10	45	bromek metylofenylodibenzylofosfoniowy	196–197†
Chlorek propylu Trifenylofosfina	18	140–150††	chlorek propylotrifenylofosfoniowy	219–220 (DMF)
Bromek butylu Fenylodibenzylofosfina	12	100	bromek butylofenylodibenzylofosfoniowy	159–160
2-Chloroetanol†††† Fenylodibenzylofosfina	14	100	chlorek (2-hydroksyetylo)fenylodibenzylofosfoniowy	153–154 (etanol–eter)

† Bromek można przeprowadzić w jodek działaniem jodku sodowego; w tabeli podano t. t. jodku.
†† Reakcję prowadzi się w zatopionej ampułce lub w naczyniu ciśnieniowym.
††† Dwukrotny molowo nadmiar chloroalkoholu.

14.16.3. Otrzymywanie dibromku tetrametyleno-*bis*-(trifenylofosfoniowego) [56]

$$2(C_6H_5)_3P + Br(CH_2)_4Br \rightarrow [(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}—CH_2—(CH_2)_3—\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3]\,2Br^{\ominus}$$

Reakcję prowadzi się w trójszyjnej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, termometr i sprawne mieszadło. Mieszaninę 2 moli cząsteczek trifenylofosfiny i 1 mola cząsteczek 1,4-dibromobutanu ogrzewa się początkowo do temp. 200°C, następnie powoli do temp. 250°C, mieszając dopóki zawartość kolby nie zestali się całkowicie. Po wyłączeniu mieszadła kolbę ogrzewa się jeszcze w tej temperaturze przez 30 min, następnie

chłodzi i otrzymany produkt rozpuszcza się we wrzącym chloroformie. Po przesączeniu do roztworu dodaje się powoli ciepły aceton, aż do rozpoczęcia krystalizacji. Dibromek tetrametyleno-*bis*-(trifenylofosfoniowy) po wysuszeniu pod znacznie zmniejszonym ciśnieniem nad P_2O_5 topi się w temp. 292–293°C. Wydajność 80%.

Podobnie, prowadząc reakcję w temp. 240°C można otrzymać dibromek etyleno-*bis*-(trifenylofosfoniowy) o t.t. 308–312°C z wydajnością 82%.

14.16.4. Otrzymywanie bromku (2-fenoksyetylo)trifenylofosfoniowego [57]

$$(C_6H_5)_3P + C_6H_5O{-}CH_2{-}CH_2Br \rightarrow C_6H_5O{-}CH_2{-}CH_2\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus}$$

W kolbie trójszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną z rurką z $CaCl_2$, mieszadło i termometr, umieszcza się 0,4 mola cząsteczek trifenylofosfiny z równomolową ilością 2-bromofenetolu w 400 cm^3 fenolu i ogrzewa, bardzo energicznie mieszając, do temp. 90°C. W początkowym etapie może nastąpić samoczynne ogrzanie się roztworu, należy wtedy wyłączyć ogrzewanie i w razie potrzeby chłodzić kolbę tak, by temperatura nie przekroczyła 95°C. Ogrzewanie prowadzi się przez 48 h, następnie mieszaninę chłodzi się i wylewa bardzo powoli, energicznie mieszając, do naczynia zawierającego 1 dm^3 absolutnego eteru dietylowego. Mieszanie należy kontynuować aż do wytrącenia się kryształów. Po odsączeniu kryształy przenosi się do nowej porcji bezwodnego eteru, sączy, przemywa bardzo dokładnie gorącym eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 60°C. Bromek (2-fenoksyetylo)trifenylofosfoniowy (t. t. 138–141°C) otrzymuje się z wydajnością ilościową.

14.16.5. Otrzymywanie bromku winylotrifenylofosfoniowego [57]

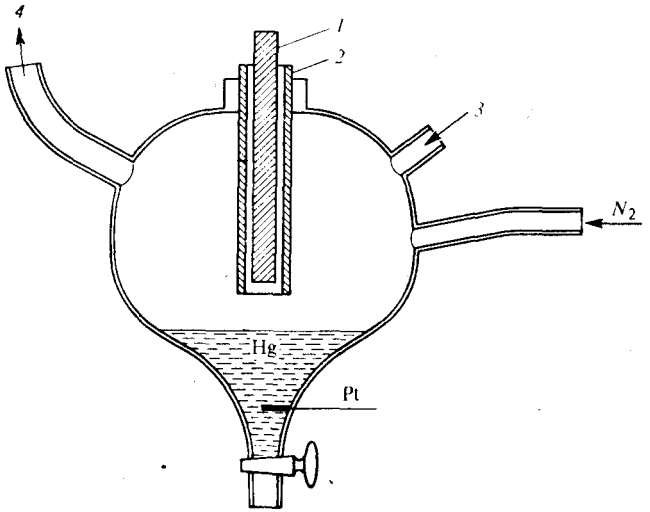
$$C_6H_5O{-}CH_2{-}CH_2\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus} \xrightarrow{CH_3COOC_2H_5} CH_2{=}CH{-}\overset{\oplus}{P}(C_6H_5)_3Br^{\ominus} + C_6H_5OH$$

W trójszyjnej kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną z rurką z $CaCl_2$, wkraplacz i mieszadło, umieszcza się 3 g bromku (2-fenoksyetylo)trifenylofosfoniowego i wkrapla 25 cm^3 octanu etylu cz.d.a. Następnie roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia przez 24 h przy ciągłym mieszaniu. Po ochłodzeniu dekantuje się octan znad osadu, dodaje nową porcję 25 cm^3 octanu etylu i dalej ogrzewa. Procedurę tę należy powtarzać dotąd, aż produkt osiągnie t.t. 187°C. Mieszaninę wylewa się do 50 cm^3 bezwodnego eteru dietylowego, sączy, przemywa THF i eterem. Bromek winylotrifenylofosfoniowy (t. t. 189–190°C) otrzymuje się z wydajnością 92%.

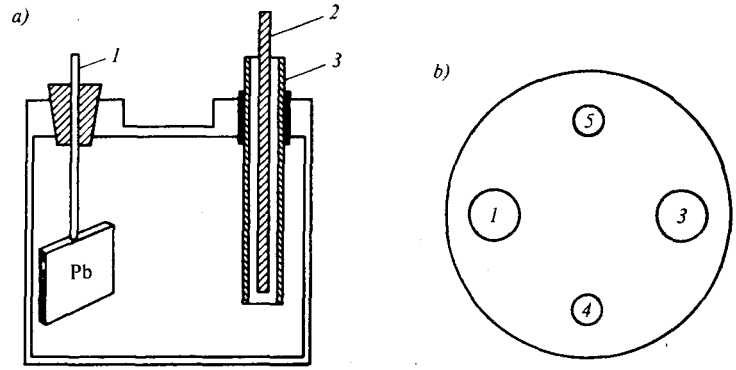
14.16.6. Elektroredukcja czwartorzędowych soli fosfoniowych [56]

Elektroredukcję czwartorzędowych soli fosfoniowych prowadzi się w aparacie przedstawionym na rys. 14.10 lub 14.11. Roztwór lub zawiesinę soli fosfoniowej, otrzymanej wg **14.16.2,** umieszcza się w naczyniu do elektroredukcji z elektrodą rtęciową. Elektrolizę

prowadzi się przy napięciu zaciskowym 24 V, przeważnie w temp. 70–90°C (chłodnica zwrotna) oraz w atmosferze gazu obojętnego. Podczas reakcji wydziela się chlorowiec (łatwość oddzielania chloru i bromu w postaci par przemawia za stosowaniem czwartorzędowych chlorków lub bromków fosfoniowych do otrzymywania niesymetrycznych



Rys. 14.10. Aparat do elektroredukcji z elektrodą rtęciową: *1*) elektroda węglowa, *2*) władka ceramiczna, *3*) termometr, *4*) chłodnica; wg *Ann.*, **646**, 65 (1961)



Rys. 14.11. Aparat do elektroredukcji z elektrodą ołowianą: *a*) przekrój boczny, *b*) widok z góry; *1*) elektroda ołowiana, *2*) gilza z elektrodą węglową, *3*) wkładka ceramiczna, *4*) chłodnica lub wlot azotu, *5*) odprowadzenie gazu; wg *Ann.*, **646**, 65 (1961)

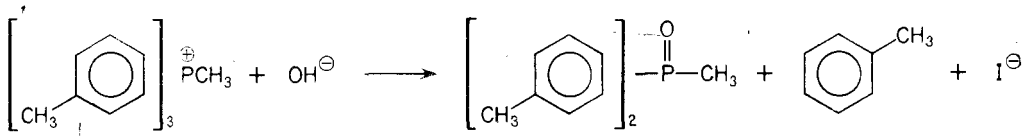
fosfin). Ustanie wydzielania się chlorowca sygnalizuje zakończenie elektroredukcji. W trakcie reakcji można zaobserwować wydzielanie oleistej warstwy fosfiny. Po ostudzeniu do temperatury pokojowej w atmosferze azotu fosfinę wyodrębnia się, wylewając zawartość z przestrzeni katodowej do rozdzielacza i przemywając eterem dietylowym. Warstwę eterową, po oddzieleniu od wody i rtęci, suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i poddaje destylacji frakcjonowanej w atmosferze azotu. Fosfiny otrzymywane metodą elektroredukcji są zebrane w tab. 14.26.

Tabela 14.26

Niesymetryczne fosfiny otrzymywane metodą elektroredukcji soli benzylofosfonlowych

Czwartorzędowy bromek fosfoniowy	Natężenie prądu [A]	Temperatura reakcji [°C]	Produkt		
			...fosfina	t. wrz. [°C/hPa]	wyd. [%]
Metyloetylodibenzylowy	2–3	85–90	metyloetylobenzylo...	157/16	86
Etylofenylodibenzylowy	2–3	80–90	etylofenylobenzylo...	141/16	91
Propylofenylodibenzylowy	3–4	70–90	propylofenylobenzylo...	173/16	82
Metyloetylofenylobenzylowy	3–4	80–90	metyloetylofenylo...	97/20	77
Etylobutylodibenzylowy	3–4	70–90	etylobutylobenzylo...	143/1,5	86
Etylobutylobenzylododecylowy	3–4	80–90	etylobutylododecylo...	188/17	83

14.16.7. Otrzymywanie tlenku metylodi(*p*-tolilo)fosfiny [41]



W kolbie okrągłodennej o poj. 750 cm^3, wyposażonej w nasadkę azeotropową oraz chłodnicę zwrotną i mieszadło magnetyczne, przyrządza się zawiesinę 0,3 mola cząsteczek jodku

Tabela 14.27

Tlenki trzeciorzędowych fosfin otrzymywane w wyniku alkalicznej degradacji czwartorzędowych soli fosfoniowych

Czwartorzędowa sól fosfoniowa $[(C_6H_5)_3PR]X^{\oplus\ominus}$ X=Br	Produkt		
	tlenek fosfiny $(C_6H_5)_2P(O)R^1$	t. t. [°C]	wyd. [%]
R *p*-$CH_3OC_6H_4$— *1*	R^1 *p*-$CH_3OC_6H_4$— *2*	112–113	90
m-$CH_3C_6H_4$— *3*	*m*-$CH_3C_6H_4$— *4*	123–124	90
p-BrC_6H_4— *5*	*p*-BrC_6H_4— *6*	156–157	90
p-$NH_2C_6H_4$— *7*	*p*-$NH_2C_6H_4$— *8*	160–161	95
$C_{12}H_{25}$— *9*	$C_{12}H_{25}$— *10*	65–66	90
CH_3— *11*	CH_3— *12*	110–111	90
$[(p\text{-}CH_3C_6H_4)_3\overset{\oplus}{P}C_2H_5]Br^{\ominus}$ *13*	$(p\text{-}CH_3C_6H_4)_2P(O)C_2H_5$ *14*	77–78	ilościowa

metylotri(*p*-tolilo)fosfoniowego w 385 cm^3 wody. Do zawiesiny dodaje się 60 cm^3 40%-owego wodnego roztworu wodorotlenku potasowego i ogrzewa, oddestylowując jednocześnie wytworzony w reakcji toluen. Destylację prowadzi się do całkowitego oddzielenia toluenu. Produkt reakcji wyodrębnia się z ostudzonej mieszaniny poreakcyjnej przez ekstrakcję benzenem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika surowy tlenek fosfiny poddaje się krystalizacji z mieszaniny benzen–eter naftowy. Tlenek metylodi(*p*-tolilo)fosfiny (t. t. 146–147°C) otrzymuje się z wydajnością 80%.

Na małą skalę tlenki odpowiednich fosfin można otrzymać ogrzewając przez około 0,5 h 1 g soli fosfoniowej z nadmiarem 20%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Utworzony węglowodór oddestylowuje się azeotropowo z wodą. Pozostające w mieszaninie tlenki krystalizują przeważnie z wyżej wrzącej frakcji eteru naftowego.

W tabeli 14.27 zebrano przykłady tlenków trzeciorzędowych fosfin otrzymane na drodze alkalicznej degradacji soli fosfoniowych.

14.17. ALKILIDENOTRIFENYLOFOSFORANY. REAKCJA WITTIGA

Alkilidenofosforany powstają z czwartorzędowych soli fosfoniowych pod wpływem zasad:

$$R_3\overset{\oplus}{P}—CH_2RX^{\ominus} + B^{\ominus} \rightarrow R_3P{=}CH—R + HB + X^{\ominus}$$

Szczególnie dobrze znane są alkilidenotrifenylofosforany $(C_6H_5)_3P{=}CHR$, stosowane często do przekształcania grupy karbonylowej $\diagdown C{=}O$ w grupę alkenylową $=CHR$. Reakcja, w której następuje takie przekształcenie, nazywa się *reakcją Wittiga.*

Historycznie pierwszą reakcją, w której został wytworzony i wykorzystany metylenotrifenylofosforan, $(C_6H_5)_3P{=}CH_2$, było przekształcenie benzofenonu w 1,1-difenyloetylen z ilościową wydajnością:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}—CH_3Br^{\ominus} + C_6H_5Li \rightarrow (C_6H_5)_3P{=}CH_2 + LiBr + C_6H_6$$

$$(C_6H_5)_3P{=}CH_2 + \underset{\displaystyle C_6H_5}{\overset{\displaystyle C_6H_5}{C{=}O}} \rightarrow \underset{\displaystyle C_6H_5}{\overset{\displaystyle C_6H_5}{C{=}CH_2}} + (C_6H_5)_3P{=}O$$

Reakcja Wittiga jest omówiona bardzo szczegółowo w wielu pracach monograficznych, np. [58, 59]. Główną jej zaletę stanowi fakt selektywnego usytuowania powstającego wiązania podwójnego, dokładnie na miejscu wiązania karbonylowego $\diagdown C{=}O$; reakcja przebiega zazwyczaj w bardzo łagodnych warunkach, w środowisku alkalicznym i temperaturze pokojowej bądź nieco podwyższonej. Reakcja Wittiga może być stosowana bez obawy naruszenia pozostałych, wrażliwych fragmentów cząsteczki, co jest szczególnie cenne w badaniach związków naturalnych (synteza witaminy A i innych karotenoidów,

otrzymywanie steroidów z egzocykliczną grupą metylenową, otrzymywanie witaminy D, β-karotenu, reaktywnych polienów i pochodnych acetylenu).

Alkilidenotrifenylofosforany otrzymuje się pod wpływem działania zasady $B^{\ominus}$ na czwartorzędowe sole fosfoniowe trifenylofosfiny:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CHR^1R^2 + B^{\ominus} \rightarrow (C_6H_5)_3P{=}CR^1R^2 + BH$$

Powstający alkilidenotrifenylofosforan jest hybrydą rezonansową:

$$(C_6H_5)_3P{=}CR^1R^2 \leftrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{C}R^1R^2$$

Jedna ze struktur granicznych ma budowę ylidu, dlatego też alkilidenofosforany (a w przypadku szczególnym — alkilidenotrifenylofosforany) nazywa się często *ylidami fosforowymi* (por. 14.8 — Ylidy siarkowe).

Semipolarna struktura ylidu nadaje atomowi węgla, związanemu z atomem fosforu alkilidenotrifenylofosforanów, charakter nukleofilowy i powoduje, że mogą one reagować ze związkami karbonylowymi bądź ulegać addycji do grup polarnych. Właściwości ylidów fosforowych nie są określone jedynie tą mezomerią, zależą one także w znacznym stopniu od rodzaju podstawnika przy atomie węgla związanym z atomem fosforu. Wraz z zaangażowaniem wolnej pary elektronowej w innych układach rezonansowych, reaktywność ylidów fosforowych znacznie się zmienia. Można to prześledzić na następujących przykładach:

1. Alkilidenotrifenylofosforany, w których R^1 i R^2 są atomami wodoru lub grupami alkilowymi, bardzo łatwo ulegają hydrolizie. Hydroliza ta jest nieodwracalna, ponieważ utworzony w jej wyniku czwartorzędowy wodorotlenek fosfoniowy samorzutnie ulega dalszemu rozpadowi. Siłą napędową tej reakcji jest łatwość tworzenia wiązania P=O:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{C}R^1R^2 + H_2O \rightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}CHR^1R^2\ OH^{\ominus}$$

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}CHR^1R^2OH^{\ominus} \rightarrow (C_6H_5)_3P{=}O + CHR^1R^2$$

$$\text{lub} \rightarrow (C_6H_5)_2P(O){-}CHR^1R^2 + C_6H_6$$

Łatwość ulegania hydrolizie narzuca konieczność prowadzenia reakcji z udziałem alkilidenotrifenylofosforanów o takiej budowie w warunkach bezwodnych. Z tego też względu w reakcjach otrzymywania ylidów nie można na ogół stosować jonów hydroksylowych.

2. Alkilidenotrifenylofosforany z grupą karbonylową sprzężoną z podwójnym wiązaniem ylidu (β-ketoalkilidenotrifenylofosforany) są wyjątkowo odporne na działanie wody i wodnych roztworów zasad. β-Ketoalkilidenotrifenylofosforany otrzymuje się w postaci krystalicznej przez wytrącenie zasadą z wodnego roztworu odpowiedniej soli acylo- lub karboalkoksyfosfoniowej. Trwałość swoją zawdzięczają mezomerii:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}{-}\overset{\ominus}{C}R^1{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}R^2 \leftrightarrow (C_6H_5)_3P{=}CR^1{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}R^2 \leftrightarrow (C_6H_5)_3{-}\overset{\oplus}{P}{-}CR^1{=}\underset{\underset{O^{\ominus}}{|}}{CR^2}$$

Mimo istnienia mezomerii, ylidy z acylowym podstawnikiem przy atomie węgla α ulegają jednak addycji do grupy karbonylowej i mają duże znaczenie preparatywne (syntezy polienowych estrów kwasów karboksylowych serii karotenoidów [60], syntezy pochodnych acetylenu [61]).

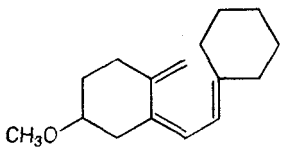
3. Alkilidenotrifenylofosforany, w których metylenowy atom węgla związany jest z innym, bardzo silnie ściągającym elektrony układem nienasyconym (elektronoakceptorowym), nie reagują ze związkami karbonylowymi, np. $(C_6H_5)_3P{=}C(C_6H_5)_2$.

Ylid trifenylofosfinocyklopentadienylowy reaguje w sposób nietypowy. Związek karbonylowy ulega tu addycji do pierścienia w pozycji 2.

4. Podstawienie przy atomie węgla β łańcucha alkilowego soli alkilotrifenylofosfoniowej grupą o charakterze elektrofilowym, łatwo dysocjującą (czwartorzędowa grupa oniowa, grupa alkoksylowa, halogen), wyraźnie zwiększa zarówno skłonność układu do ulegania reakcji eliminacji, jak i nietrwałość ylidu (np. ylidu $(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H-CH_2-OCH_3$ nie udało się otrzymać). W przypadku takich nietrwałych ylidów reakcję ze związkami karbonylowymi najlepiej prowadzić *in statu nascendi*, tzn. dozując zasadę do mieszaniny czwartorzędowej soli fosfoniowej i związku karbonylowego.

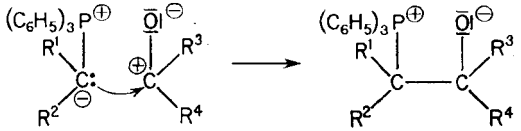
Reaktywne ylidy fosforowe z silnie nukleofilowym atomem węgla w pozycji α wchodzą w reakcje z wszystkimi prawie związkami karbonylowymi: aldehydami alifatycznymi, aldehydami z grupą karbonylową sprzężoną z jednym lub kilkoma wiązaniami podwójnymi $\diagdown C{=}C\diagup$ (tylko addycja 1, 2), podstawionymi lub niepodstawionymi aldehydami aromatycznymi, ketonami alifatycznymi, acyklicznymi i aromatycznymi. Reakcje z wykorzystaniem tej ostatniej grupy związków stosuje się najrzadziej, ponieważ odpowiednie alkeny można stosunkowo łatwo otrzymać na innej drodze.

Szczególnie istotne znaczenie ma reakcja Wittiga z ketonami alicyklicznymi, stanowi bowiem jedyną metodę wprowadzenia do cząsteczki egzocyklicznego wiązania podwójnego. Wykorzystanie metylenotrifenylofosforanu do syntezy bicyklicznego trienu stanowiło punkt zwrotny w pracach nad ustalaniem struktury witaminy D_2:



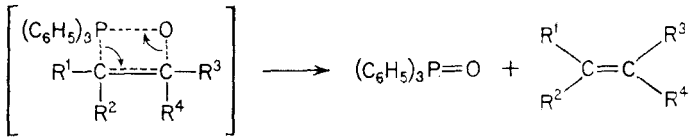
Mechanizm reakcji Wittiga

Mechanizm reakcji Wittiga jest kilkustopniowy. W pierwszym etapie następuje kondensacja ylidu ze związkiem karbonylowym, z wytworzeniem betainy fosfoniowej:



Betaina ulega następnie przegrupowaniu. Siłę napędową reakcji stanowi naturalna skłonność atomu fosforu do koordynacji z atomem tlenu. W obrębie wytworzonego przejściowo czterocentrowego kompleksu aktywnego następuje jednoczesne przesunięcie elektronów.

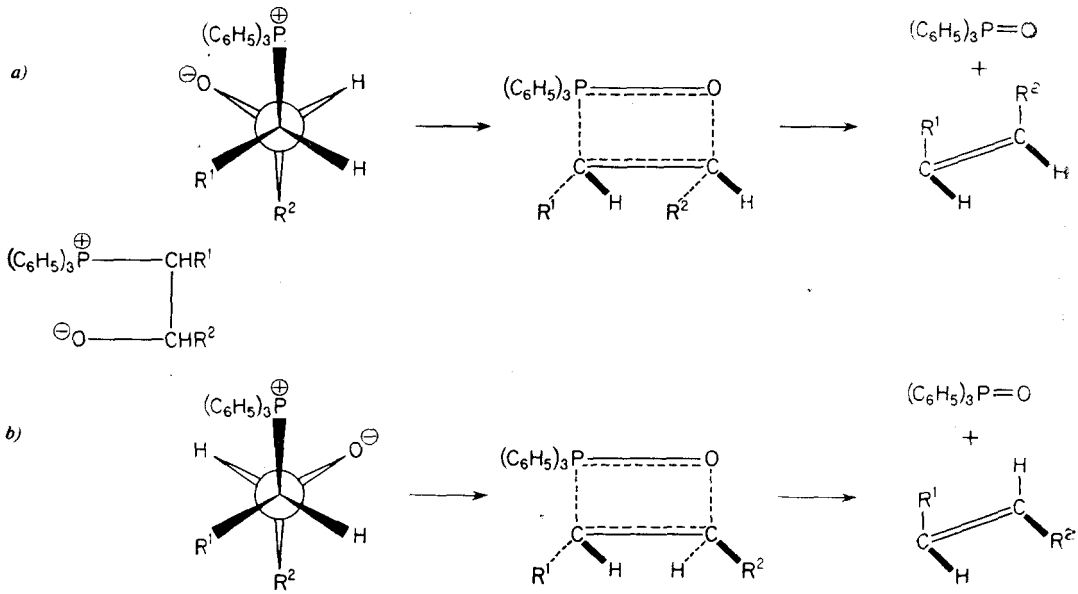
Takie przesunięcie elektronów powoduje stereospecyficzną *cis*-eliminację, prowadzącą do wytworzenia tlenku trifenylofosfiny oraz alkenu z wiązaniem podwójnym na miejscu grupy karbonylowej:



R=alkil, H

Stereochemia reakcji Wittiga

Jeżeli ylid oraz związek karbonylowy są niesymetrycznie podstawione ($R^1 \neq R^2$ oraz $R^3 \neq R^4$), w wyniku reakcji otrzymuje się mieszaninę *cis* i *trans* podstawionych alkenów (*Z* i *E*), w której dominuje zwykle izomer *trans* (*E*) (może się on utworzyć wyłącznie, jeżeli jest znacznie faworyzowany ze względów sterycznych). Systematyczne badania stereochemii reakcji Wittiga („alkenowania związków karbonylowych") dowiodły wpływu warunków reakcji (temperatury, rozpuszczalnika, stosunku molowego substratów i obecności soli nieorganicznych), jak też wpływu budowy obu komponentów na wzajemny stosunek powstających izomerycznych alkenów [62]. Odpowiedni dobór warunków reakcji może doprowadzić do wytworzenia w przewadze *cis*-alkenu, co stwarza m.in. stereospecyficzną drogę syntezy nienasyconych i polimerycznych, naturalnych kwasów tłuszczowych. Kwasy te są składnikami fosfolipidów, odgrywających zasadniczą rolę w podstawowych procesach biologicznych, stanowiąc budulec błon komórkowych. Naturalne nienasycone kwasy tłuszczowe mają z reguły konfigurację *cis*.



Rys. 14.12. Diastereoizomeryczne formy betainy fosfoniowej

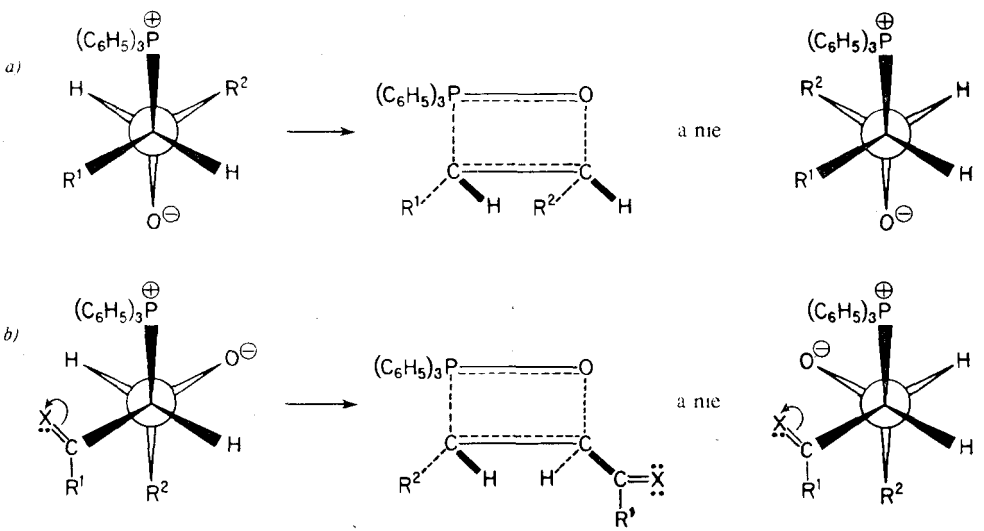
Stereochemiczny przebieg reakcji Wittiga jest przedstawiony na rys. 14.12. W pierwszym etapie reakcji tworzy się nowe pojedyncze wiązanie pomiędzy ujemnie naładowanym atomem węgla ylidu i dodatnio naładowanym atomem węgla grupy karbonylowej. Powstaje przejściowo betaina.

W wyniku reakcji obserwuje się powstawanie dwóch izomerycznych alkenów, co oznacza, że powstająca betaina może się utworzyć w dwóch diastereoizomerycznych formach: *erytro* i *treo*. To, która z diastereoizomerycznych betain powstanie, *treo* czy *erytro*, zależy od energii konformerów, z których może się utworzyć czterocentrowy stan przejściowy. Najkorzystniejsza energetycznie konformacja musi charakteryzować się jak najmniejszą odległością pomiędzy różnoimiennie naładowanymi jonami oraz jak największą odległością pomiędzy dużymi podstawnikami wokół chiralnych atomów węgla. Te właśnie najdogodniejsze konformacje zostały przedstawione na rysunku.

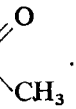
W zwykłych warunkach reakcji Wittiga faworyzowane jest powstawanie formy *treo*, w której występuje mniejsze odpychanie pomiędzy większymi podstawnikami, niż w formie *erytro*. W dalszym toku reakcji z *treo*-betainy powstaje izomer *trans*.

cis-Alkenowanie (powstawanie izomeru *cis* w przewadze) zachodzi w przypadku alkilidenotrifenylofosforanów nie stabilizowanych dodatkowo rezonansem, w rozpuszczalnikach dipolarnych aprotonowych, w nieobecności soli nieorganicznych. W tych warunkach otoczka cząsteczek solwatujących betainę przy naładowanych atomach zmniejsza oddziaływanie elektrostatyczne między nimi, a zatem ten wpływ przestaje odgrywać zasadniczą rolę dla preferowanej konformacji betainy. Przy grupach $(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}$ i $O^{\ominus}$ w ułożeniu antyperiplanarnym korzystniejszą energetycznie jest forma *erytro*, co prowadzi do utworzenia izomeru *cis*.

Rysunek 14.13 przedstawia odpowiednią konformację betainy i stan przejściowy w warunkach: *a*) *cis*-alkenowania i *b*) *trans*-alkenowania.



Rys. 14.13. Preferowana konformacja betainy i stan przejściowy: *a*) w warunkach *cis*-alkenowania, *b*) w warunkach *trans*-alkenowania

trans-Alkenowanie jest też faworyzowane, gdy w cząsteczce alkilidenotrifenylofosforanu przy atomie węgla α w stosunku do atomu fosforu znajduje się nienasycony podstawnik, na przykład  . Maksymalne nałożenie się orbitali π C=O i C=C jest możliwe tylko w betainie *treo*, prowadzącej do izomeru *trans* (rys. 14.12). Tworzenie się *erytro*-betainy jest w tym przypadku dodatkowo utrudnione, ze względu na odpychanie się dwóch blisko leżących, jednoimiennie naładowanych atomów tlenu.

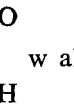
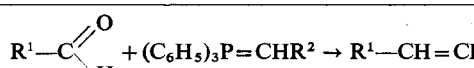
Tak więc dobór odpowiednich warunków prowadzenia przekształcenia związku karbonylowego  w alken $R^1CH=CHR^2$ za pomocą alkilidenotrifenylofosforanu $(C_6H_5)_3P=CHR^2$ (gdy $R^1 \neq R^2$) pozwala na sterowanie tą reakcją w kierunku wytworzenia jednego z izomerów geometrycznych w większej, jeżeli nie przeważającej ilości. Wpływ warunków reakcji na jej przebieg uwidoczniony jest w tab. 14.28.

Tabela 14.28

Wpływ warunków zewnętrznych na przebieg reakcji Wittiga [62]

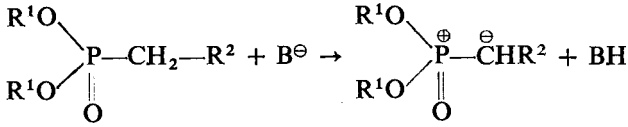


R^1	R^2	rozpuszczalnik	stosunek molowy aldehyd : ylid	sole nieorganiczne	stosunek izomeru *cis* : *trans*
C_2H_5	C_2H_5	DMF	1 : 1	—	93 : 7
C_6H_5	C_2H_5	DMF	1 : 1	—	79 : 21
C_2H_5	C_2H_5	benzen	1 : 1	—	9 : 1
C_2H_5	C_2H_5	benzen	1 : 1	LiI	77 : 23
C_6H_5	C_2H_5	benzen	1 : 2	LiI	65 : 35
C_6H_5	$COOC_2H_5$	DMF	1 : 1	LiBr	22 : 78
CH_3	$COOCH_3$	DMF	1 : 1	—	4 : 96
C_2H_5	$CH=CHC_2H_5$	pentan	1 : 1	LiCl	14 : 86

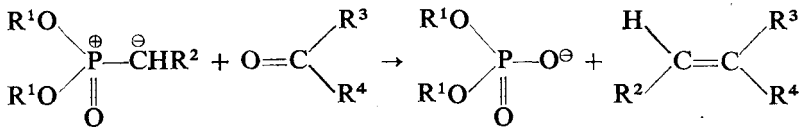
Selektywne *cis*-alkenowanie zachodzi w nieobecności soli nieorganicznych, w dimetyloformamidzie, jeżeli ylid fosforowy nie jest dodatkowo stabilizowany rezonansem, pochodzącym od grupy R^2. Taka sama procedura przy zmianie rozpuszczalnika na niepolarny (benzen, pentan) w obecności soli pozwala na selektywne *trans*-alkenowanie ylidów częściowo stabilizowanych dodatkowym rezonansem. Jeżeli zachodzi konieczność prowadzenia reakcji w obecności soli nieorganicznych, zmiana rozpuszczalnika na DMF zwiększa wydajność izomeru *cis*; jednocześnie zaś, jeżeli z innych powodów zachodzi konieczność prowadzenia reakcji z niestabilizowanym ylidem w rozpuszczalniku niepolarnym, wydajność izomeru *cis* może zwiększyć zastosowanie ylidu w nadmiarze. Należy jednak pamiętać, że w każdym przypadku wpływ zewnętrznych czynników na stereochemię tej przemiany zależy od indywidualnej rozpuszczalności ylidu, przejściowej betainy i ich kompleksów z solami nieorganicznymi.

Zastosowanie odczynników Hornera w syntezie alkenów

Prócz alkilidenotrifenylofosforanów, jako równie użyteczne odczynniki do wytwarzania alkenów ze związków karbonylowych, stosuje się ylidy uzyskane z alkilofosfonianów alkilowych, o ogólnym wzorze:



Karboaniony fosfonianowe (*odczynniki Hornera*) wykazują szereg cennych zalet, które niekiedy plasują je wyżej od alkilidenotrifenylofosforanów, klasycznych ylidów fosforowych Wittiga. Do zalet tych należy ich większa nukleofilowość, związana z mniejszym rozpraszaniem ładunku ujemnego przy atomie węgla α, a zatem ich większa reaktywność w stosunku do związków karbonylowych (reakcja przebiega zazwyczaj szybciej i w łagodniejszych warunkach):



(A) (B) (C)

Utworzony w reakcji ze związkiem karbonylowym związek (B) jest rozpuszczalny w wodzie i łatwiejszy do usunięcia z produktów reakcji, niż tlenek trifenylofosfiny. Alkilofosfoniany, na ogół tańsze i łatwe do otrzymywania w reakcji Arbuzowa, są też mniej wrażliwe na działanie tlenu atmosferycznego niż tradycyjne alkilidenotrifenylofosforany. Szczegółowy przegląd zastosowań alkilofosfonianów w syntezie alkenów można znaleźć w pracach oryginalnych [63].

Reakcja Wittiga — ogólne wskazówki eksperymentalne

Warunkiem pomyślnego przeprowadzenia reakcji Wittiga i otrzymania żądanych produktów z dużą wydajnością jest przestrzeganie kilku podstawowych zasad:

1. Alkilidenotrifenylofosforany, powstające przejściowo w tej reakcji, są aktywnymi odczynnikami z nukleofilowym atomem węgla. Bardzo gwałtownie reagują z wodą, alkoholami, substancjami o właściwościach kwasowych oraz absorbują tlen atmosferyczny. Z tego też względu należy je otrzymywać w atmosferze gazu obojętnego, azotu lub argonu, wolnego od śladów tlenu. Aparaturę należy ponadto bardzo dokładnie zabezpieczyć przed dostępem wilgoci.

2. Należy używać czystych, krystalicznych halogenków fosfoniowych. Przed reakcją halogenki należy wysuszyć pod zmniejszonym ciśnieniem i w podwyższonej temperaturze.

3. Do reakcji Wittiga zaleca się stosować rozpuszczalniki: absolutny eter dietylowy lub, jeśli konieczna jest wyższa temperatura prowadzenia reakcji, osuszony tetrahydrofuran. Często stosuje się zamianę jednego rozpuszczalnika na drugi już w trakcie prowa-

dzenia eksperymentu, szczególnie, gdy wskazane jest podwyższenie temperatury przy zakończeniu reakcji.

4. Moc zasady, koniecznej do odszczepienia protonu, zależy od kwasowości soli fosfoniowej. Najczęściej używa się butylolitu lub trwalszego fenylolitu, a dla soli o małej kwasowości protonu — karboanionu metylosulfinylowego, otrzymywanego z dimetylosulfotlenku (DMSO) pod wpływem wodorku sodowego NaH **14.8.3.**

5. Związki karbonylowe, używane do reakcji, powinny być oczyszczone i destylowane bezpośrednio przed jej rozpoczęciem; do momentu użycia w reakcji przechowywane w atmosferze gazu obojętnego, pozbawionego śladów tlenu.

6. Czasami, w przypadku wyjątkowo nietrwałych ylidów, wygodnie jest prowadzić reakcję „retro" — polegającą na wkraplaniu zasady do mieszaniny soli fosfoniowej i związku karbonylowego, dzięki czemu ylid wchodzi w reakcję niemal w chwili wytworzenia.

Jak wspomniano, alkilidenotrifenylofosforanów nie wyodrębnia się na ogół z mieszaniny reakcyjnej, ale bezpośrednio po ich wytworzeniu reakcję prowadzi się dalej, dodając do mieszaniny roztwór związku karbonylowego. Tak więc, wybór odpowiedniej metody otrzymywania ylidu fosforowego determinuje sposób prowadzenia całej reakcji.

Do odszczepienia protonu od soli fosfoniowych wykorzystuje się cztery rodzaje zasad:

a) związki metaloorganiczne (fenylolit lub butylolit),

b) amidek sodowy w ciekłym amoniaku,

c) alkoholany metali alkalicznych,

d) jon metylosulfinylowy.

Zalety i wady poszczególnych metod są następujące:

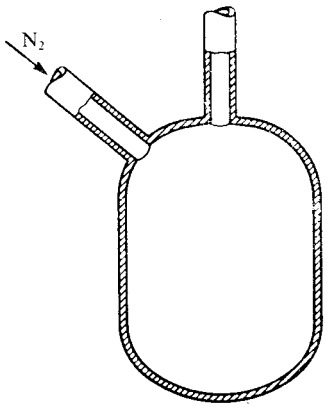
Fenylolit i *butylolit* były stosowane przez Wittiga i współpracowników w oryginalnej metodzie. Obecnie częściej stosuje się fenylolit, jako trwalszy, w roztworze eterowym lub THF. Tetrahydrofuran jest polecany w reakcjach z substratem zawierającym podstawnik hydroksylowy.

Metoda sodoamidowa otrzymywania ylidów stanowi modyfikację metody organometalicznej; akceptorem protonu służącym do otrzymywania ylidu jest amidek sodowy. Metodą tą można otrzymać roztwór ylidu wolny od domieszek soli nieorganicznych, który jest nieodzowny w reakcjach selektywnego *cis*-alkenowania.

Metoda alkoholanowa jest coraz częściej stosowana, ze względu na łatwość uzyskania ylidu fosforowego. Pozwala na konwersję związków karbonylowych posiadających podstawniki: NO_2, X, OH lub COOR, bez konieczności ich zabezpieczenia. Przeciwskazaniem użycia alkoholanu sodowego lub litowego (jon $C_2H_5O^{\ominus}$ lub $CH_3O^{\ominus}$ jako akceptor protonów) jest możliwość degradacji Hofmanna, jakiej mogą ulegać sole fosfoniowe z aktywnym atomem wodoru w położeniu β (środowisko alkoholanu szczególnie faworyzuje tę reakcję).

Metoda otrzymywania ylidów fosforowych z udziałem jonu metylosulfinylowego jest znakomitą metodą, szczególnie dla prowadzenia reakcji na niewielką skalę. Przemiana związków karbonylowych w alkeny przebiega w dimetylosulfotlenku szybciej i z większymi wydajnościami, niż w rozpuszczalnikach stosowanych klasycznie. Wytworzony ylid fosforowy jest w tym środowisku szczególnie aktywny, atakuje związki karbonylowe, które zazwyczaj reagują opornie, oraz wykazuje selektywność działania w stosunku do grupy karbonylowej ketoestrów.

Reakcję Wittiga na małą skalę wygodnie jest prowadzić w tzw. rurze Schlenka (rys. 14.14), którą można szczelnie zamknąć i w razie potrzeby zanurzyć w łaźni wodnej, po zabezpieczeniu z zewnątrz siatką drucianą. Do większych ilości substratów stosuje się



Rys. 14.14. Reaktor Schlenka

zwykle aparaturę złożoną z kolby trójszyjnej z nasadką dwudrożną lub czteroszyjnego reaktora, wyposażonych w mieszadło z uszczelnieniem, wkraplacz, chłodnicę zwrotną i rurkę do wprowadzania azotu.

14.17.1. Otrzymywanie metylenotrifenylofosforanu [64]

Metoda A.

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_3Br^{\ominus} + C_6H_5Li \rightarrow (C_6H_5)_3P{=}CH_2 + LiBr + C_6H_5OH$$

Uwaga: Wskazówki do pracy z fenylo- i butylolitem — patrz rozdz. 8.

W rurze Schlenka o odpowiedniej pojemności umieszcza się, w atmosferze suchego azotu i przy ciągłym mieszaniu, 10 mmoli cząsteczek fenylolitu w 40 cm^3 absolutnego eteru dietylowego. Do uzyskanego roztworu dodaje się molowo równoważną ilość suchego, dokładnie sproszkowanego bromku metylotrifenylofosfoniowego. Całość zostawia się na 3 h, wytrząsając mechanicznie w temperaturze pokojowej. Po upływie tego czasu w roztworze pozostaje niewielka ilość nierozpuszczonej soli fosfoniowej; roztwór przybiera zabarwienie intensywnie pomarańczowe.

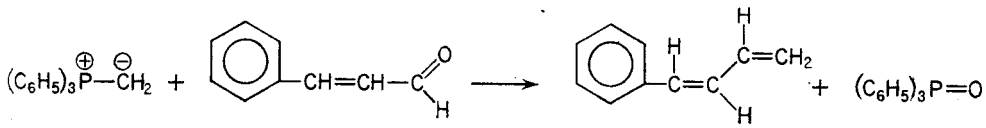
Metoda B. Metylenotrifenylofosforan można też otrzymać na większą skalę w reakcji z butylolitem, stosując trójszyjną kolbę okrągłodenną o poj. 500 cm^3, nasadkę dwudrożną, chłodnicę zwrotną, wkraplacz, mieszadło magnetyczne i rurkę do wprowadzania gazu. Przez aparaturę należy w trakcie reakcji przepuszczać niewielki strumień suchego gazu obojętnego.

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_3Br^{\ominus} + C_4H_9Li \rightarrow (C_6H_5)_3P{=}CH_2 + LiBr + C_4H_9OH$$

W kolbie umieszcza się eterowy roztwór butylolitu (0,1 mola w ok. 100 cm^3) oraz 200 cm^3 absolutnego eteru dietylowego. W ciągu 5 min do roztworu dodaje się, powoli i ostro-

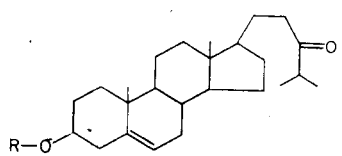
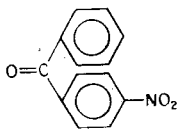
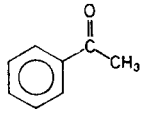
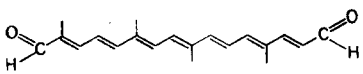
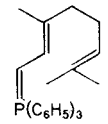
żnie, 0,1 mola cząsteczek bromku metylotrifenylofosfoniowego. Roztwór miesza się w temperaturze pokojowej przez około 4 h (z intensywnie pomarańczowego roztworu może wypaść niewielka ilość białego metylenotrifenylofosforanu). Metylenotrifenylofosforan otrzymany w obu przypadkach używa się do dalszych reakcji ze związkami karbonylowymi bezpośrednio po przyrządzeniu.

14.17.2. Otrzymywanie (*E*)-1-fenylobutadienu [64]



Do 35 mmoli cząsteczek metylenotrifenylofosforanu (otrzymanego wg **14.17.1**) w 145 cm^3 absolutnego eteru dietylowego dodaje się stopniowo, wstrząsając, 33,4 mmola cząsteczek aldehydu cynamonowego, destylowanego tuż przed użyciem. Po godzinnym wstrząsaniu w zamkniętej rurze Schlenka w temperaturze pokojowej, bezbarwną mieszaninę ogrzewa

Alkeny otrzymywane metodą organometaliczną

Substraty		Metoda	Czas reakcji [h]	Temperatura reakcji [°C]
wzór związku karbonylowego	wzór ylidu			
 (R=THP) *1*	$(C_6H_5)_3P{=}CH_2$ *2*	**B**	1† 12	20 60–70††
 *4*	$(C_6H_5)_3P{=}CH_2$ *2*	**A**	1† 3	20 65††
 *6*	$(C_6H_5)_3P{=}CH_2$ *2*	**A**	3	65††
 *8*	 *9*	**A**	0,4† 5	30 wrzenie

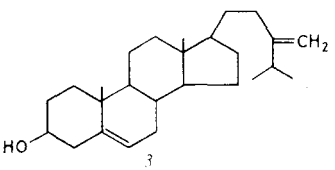
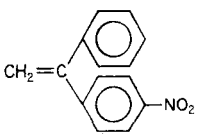
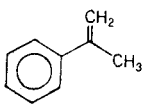
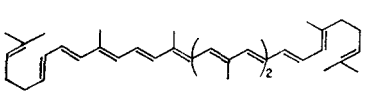
† Czas wkraplania substratu.

się jeszcze przez 5 h w temp. 65°C (temperatura łaźni). Po odsączeniu osadu i rozłożeniu nadmiaru odczynnika wilgotnym eterem, roztwór eterowy przemywa się 40%-owym roztworem wodorosiarczynu sodowego, wodą, a następnie suszy. Do destylacji produktu dodaje się niewielką ilość hydrochinonu, aby zapobiec polimeryzacji. Destylując przez małą kolumnę zbiera się frakcję o t. wrz. 82–85°C/15 hPa. (*E*)-1-Fenylobutadien (t.t. 2°C) otrzymuje się z wydajnością 69%.

14.17.3. Otrzymywanie metylenocykloheksanu [64]

Do świeżo otrzymanego roztworu ylidu metylenotrifenylofosfoniowego **14.17.1** wkrapla się powoli równomolową ilość świeżo destylowanego cykloheksanonu. Mieszaninę substratów utrzymuje się przez 12 h w temperaturze wrzenia, mieszając, po czym pozostawia

Tabela 14.29

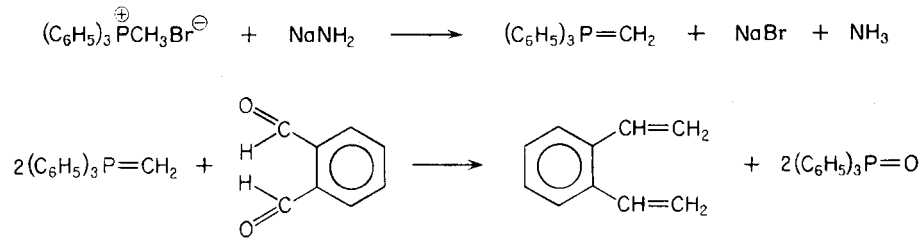
Produkt			
wzór alkenu	t. t. [°C] (t. wrz. [°C/hPa])	wyd. [%]	uwagi
 *3*	128–130	50	po odparowaniu eteru roztwór steroidu poddaje się chromatografii na SiO_2: Celit 1:1 (benzen–heksan); eter THP należy rozłożyć kilkoma kroplami stężonego kwasu solnego
 *5*	65–66	65	produkt wyodrębnia się chromatograficznie na obojętnym tlenku glinowym (eter naftowy–benzen 95:5)
 *7*	(160–164/986)	70	do końcowej destylacji produktu należy dodać hydrochinonu
 *10.*	81–82	50	mieszaninę produktów po reakcji wylewa się do absolutnego metanolu; charakterystyczne widma UV likopenu [60]

†† Ogrzewanie w reaktorze ciśnieniowym lub w zatopionej ampulce.

do ostygnięcia do temperatury pokojowej. Osad odsącza się i przemywa eterem dietylowym. Połączone frakcje eterowe przemywa się wodą do odczynu obojętnego i suszy nad chlorkiem wapniowym. Eter dietylowy oddestylowuje się dokładnie przez kolumnę destylacyjną wypełnioną heliskami, a produkt właściwy redestyluje w temp. 99–101°C/986 hPa (n_D^{25} = 1,4470). Wydajność reakcji do 40%†.

Przykłady związków nienasyconych otrzymanych metodą organometaliczną są przedstawione w tab. 14.29.

14.17.4. Otrzymywanie *o*-diwinylobenzenu [65]



Uwaga! 1. Wszystkie czynności powinny być wykonywane w atmosferze suchego azotu lub argonu. 2. Przed przystąpieniem do pracy należy zapoznać się z ogólnymi wskazówkami przy pracy z metalicznym sodem i ciekłym amoniakiem (patrz rozdz. 1).

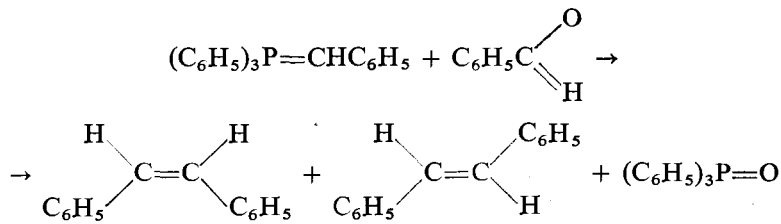
W kolbie trójszyjnej, wyposażonej w mieszadło z uszczelnieniem i chłodnicę z mieszaniną suchego lodu i acetonu, umieszcza się 300 cm³ bezwodnego amoniaku oraz kilka kryształków azotanu żelazawego (jako krystalizator). Do amoniaku wprowadza się niewielkimi porcjami 0,07 mola atomów metalicznego sodu. Po dodaniu porcji sodu roztwór przyjmuje niebieskie zabarwienie, znikające po pewnym czasie, co jest oznaką tworzenia się amidku. Do roztworu amidku — o *szarym* zabarwieniu — wsypuje się niewielkimi porcjami i ostrożnie 0,055 mola cząsteczek absolutnie suchego i sproszkowanego bromku metylotrifenylofosfoniowego. Roztwór miesza się przez kilkanaście minut, następnie usuwa się chłodnicę z suchym lodem i odparowuje amoniak poprzez zawór rtęciowy. Odparowanie amoniaku przyspiesza ogrzewanie kolby strumieniem gorącego powietrza. Do pozostałej w kolbie mieszaniny dodaje się około 300 cm³ absolutnego eteru dietylowego. Kolbę zaopatruje się w chłodnicę zwrotną zabezpieczoną rurką ze stałym KOH lub zaworem rtęciowym i ogrzewa się jeszcze do wrzenia w celu usunięcia resztek amoniaku. Po ochłodzeniu roztwór sączy się przez lejek Schota G-3, usuwając nadmiar amidku sodowego i sole nieorganiczne. Po przesączeniu roztwór nadaje się do dalszej reakcji ze związkiem karbonylowym.

Do otrzymanego roztworu ylidu, zawartego w kolbie okrągłodennej ze zmienioną chłodnicą zwrotną, wkraplaczem i mieszadłem, dodaje się powoli, mieszając, 0,028 mola cząsteczek aldehydu *o*-ftalowego w 100 cm³ eteru dietylowego (ok. 15 min) i całość ogrze-

† Niską wydajność reakcji kompensują łagodne warunki przekształcenia $>C=O$ w $>C=C<$, stąd możliwość stosowania jej w alkenowaniu naturalnych ketonów alicyklicznych.

wa w temperaturze wrzenia przez 2 h. Wytrącony tlenek trifenylofosfiny sączy się po oziębieniu mieszaniny, eterowy przesącz zagęszcza do objętości ~ 50 cm³ i sączy ponownie. Czysty *o*-diwinylobenzen otrzymuje się po destylacji frakcyjnej, zbierając frakcję o t. wrz. 75–78/18 hPa (n_D^{20} = 1,5765); wydajność 70%.

14.17.5. Otrzymywanie (*Z*)- i (*E*)-stilbenu [66]

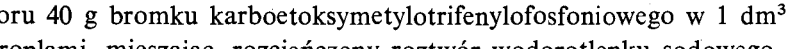


W trójszyjnej kolbie okrągłodennej o poj. 250 cm³, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną z rurką ze stałym KOH, rurkę do wprowadzenia gazu, wkraplacz i mieszadło magnetyczne, umieszcza się roztwór 0,02 mola atomów sodu metalicznego w 50 cm³ absolutnego etanolu, w atmosferze azotu lub argonu, i po przereagowaniu metalu dodaje się porcjami, mieszając, 0,02 mola cząsteczek chlorku benzylotrifenylofosfoniowego. Następnie do roztworu (barwa pomarańczowa) wprowadza się powoli 0,02 mola cząsteczek świeżo destylowanego aldehydu benzoesowego. Mieszanina rozgrzewa się i powoli odbarwia. Całość miesza się przez 54 h, po czym wylewa do 50 cm³ rozcieńczonego (1:2) kwasu bromowodorowego; surowy (*E*)-stilben wytrąca się. (*E*)-Stilben (t. t. 120,5–121,5°C) otrzymuje się z wydajnością 35%.

Przesącz uzyskany po oddzieleniu (*E*)-stilbenu zatęża się przy użyciu około czterdziestocentymetrowej kolumny destylacyjnej, ekstrahuje eterem dietylowym, przemywa roztworem wodorosiarczynu sodowego i wodą. Po oddestylowaniu eteru pozostałość wytrawia się jeszcze eterem naftowym; pozostaje nierozpuszczalny tlenek trifenylofosfiny (t.t. 151–152,5°C, wyd. 75%). Z roztworu eteru naftowego po destylacji frakcyjnej uzyskuje się (*Z*)-stilben (t. wrz. 139–140°C/15 hPa, n_D^{20} = 1,6200) z wydajnością 40%.

Inne przykłady alkenów otrzymywanych tą metodą przedstawione są w tab. 14.30.

14.17.6. Otrzymywanie karboetoksymetylenotrifenylofosforanu [60]



Do roztworu 40 g bromku karboetoksymetylotrifenylofosfoniowego w 1 dm³ wody dodaje się kroplami, mieszając, rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego, aż do odczynu alkalicznego wobec fenoloftaleiny. Wytrącony fosforan sączy się, przemywa wodą, suszy i krystalizuje z mieszaniny gorącego octanu etylu z eterem naftowym (t.t. 116–117°C, UV λ_{max} (C_2H_5OH) 222 i 268, $\varepsilon_{1\,cm}^{1\%}$ = 865 i 116). Właściwości β-ketoalkilidenotrifenylofosforanów są podane w tab. 14.31.

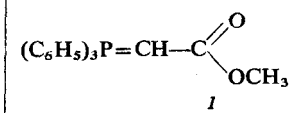
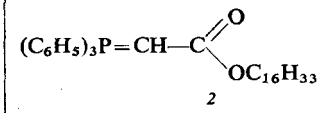
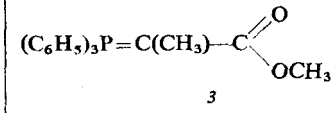
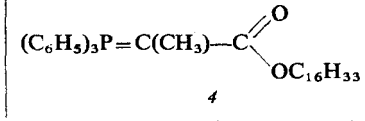
Tabela 14.30

Alkeny otrzymywane metodą alkanolanową

Substraty		Czas reakcji [h]	Zasada (rozpuszczalnik)	Produkt			
związek karbonylowy	ylid fosforowy			nazwa alkenu	t. t. [°C]	wyodrębnianie	wyd. [%]
Benzaldehyd	cynamonylidenotrifenylofosforan	0,5	C_2H_5OLi (etanol)	*trans,trans*-difenylo-1,3-butadien	153–156 (cykloheksan)	produkt wytrąca się z roztworu po rozcieńczeniu wodą do końcowego stężenia etanolu wynoszącego 60%	60
p-Metoksybenzaldehyd	1-karbometoksypropenylidenotrifenylofosforan	0,25	CH_3ONa (metanol)	ester metylowy kwasu 4-(*p*-metoksyfenylo)-1-butadienokarboksylowego	126–127 (metanol)	produkt wytrąca się z roztworu po wymrożeniu do temp. −15°C	48
m-Nitrobenzaldehyd	1-karbometoksypropenylidenotrifenylofosforan	0,25	CH_3ONa (metanol)	ester metylowy kwasu 4-(*m*-nitrofenylo)-1-butadienokarboksylowego	139–141 (metanol)	produkt wytrąca się z roztworu po wymrożeniu	40
ω-Karbometoksyalkanal	alkilidenotrifenylofosforan	12	CH_3ONa (metanol–DMF)	*cis*-alkenowe wyższe kwasy tłuszczowe	—	po odparowaniu rozpuszczalnika ekstrahuje się heksanem, zatęża i poddaje chromatografii na obojętnym Al_2O_3 (aktywność IV); wolny kwas wyodrębnia się po łagodnej hydrolizie	~60

Tabela 14.31

Właściwości niektórych β-ketoalkilidenotrifenylofosforanów

Wzór związku	T. t. [°C]	Absorpcja UV	
		λ_{max} [nm]	$\varepsilon_{1cm}^{1\%}$
 *1*	162–163	222, 268	908, 125
 *2*	90–91	222, 268	450, 60
 *3*	152–153	225, 268	760, 131
 *4*	169–170	225, 268	760, 80

14.18. DIHALOGENOFOSFORANY

Dihalogenofosforany, o wzorze ogólnym R_3PX_2 ($R = C_6H_5$—, C_4H_9—, C_6H_5O— a X = Cl, Br, I lub X_2 = BrCN), są bardzo reaktywnymi pochodnymi fosfin trzeciorzędowych. Pochodne te powstają bezpośrednio w reakcji nukleofilowego przyłączenia chlorowca do atomu fosforu:

$$R_3P + X_2 \rightarrow R_3\overset{\oplus}{P}XX^{\ominus}$$

Dihalogenofosforanom przypisuje się budowę jonową, analogiczną do budowy soli fosfoniowych. Są to odczynniki z reaktywnym chlorowcem w cząsteczce, wykorzystywane do przekształcania alkoholi, fenoli, kwasów karboksylowych i ketonów w odpowiednie chlorowcopochodne. Dihalogenofosforany powodują także rozszczepienie eterów, w wyniku czego powstają dichlorowcopochodne. Podstawienie grupy hydroksylowej przez atom chlorowca pochodzący z dihalogenofosforanu przebiega bez przegrupowania lub eliminacji w podstawniku alkilowym, co jest szczególnie ważne przy tworzeniu halogenków związków z atomem chlorowca przyłączonym do pierścienia alicyklicznego lub przy otrzymywaniu halogenków o rozgałęzionych grupach alkilowych (*sec*-pentyl, neopentyl).

Reakcja dihalogenofosforanów z alkoholami i fenolami, w przypadku chiralnych alkoholi, przebiega z inwersją konfiguracji (mechanizm S_N2). Fenole reagują równie łatwo jak alkohole alifatyczne, dając halogenki arylowe z dużą wydajnością. Otrzymywanie 1-bromonaftalenu z 1-naftolu z wykorzystaniem dibromofosforanów jest obecnie najlepszą metodą uzyskiwania tego związku.

Rozszczepienie eterów alifatycznych oraz niektórych sulfidów przez dihalogenofosfoerany zachodzi w wyjątkowo łagodnych warunkach, zgodnie z równaniem:

$$R^1—OR^2 + (C_6H_5)_3PX_2 \rightarrow R^1—\overset{\oplus}{O}(P(C_6H_5)_3X)—R^2X^{\ominus} \rightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}OR^2X^{\ominus} + R^1X$$

Utworzony jon *quasi*-fosfoniowy rozpada się na tlenek fosfiny i halogenek alkilowy:

$$(C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}—OR^2X^{\ominus} \rightarrow (C_6H_5)_3P{=}O + R^2X$$

Etery z pierwszo- i drugorzędowymi grupami alkilowymi łatwo ulegają tej reakcji, tylko w nieco wyższych temperaturach niż alkohole czy fenole (preferowany rozpuszczalnik — benzonitryl lub chlorobenzen). Etery winylowe i β-chloroalkilowe są znacznie mniej reaktywne, natomiast etery alicykliczne i epoksydy reagują na ogół dobrze. Jako rozpuszczalniki stosuje się również DMF, 1-metylopirolidon-2, acetonitryl oraz *p*-ksylen. DMF jest o tyle korzystny, że łatwo wyodrębnić z niego produkt po zadaniu wodą i ekstrakcji. Reakcje kontroluje się za pomocą chromatografii gazowej.

Dihalogenofosforany są wrażliwe na działanie wilgoci i tlenu atmosferycznego, rozkładają się natychmiast z wytworzeniem tlenku fosfiny. Dihalogenofosforany wytwarza się bezpośrednio przed reakcją i używa bez wyodrębniania i oczyszczania, w aparaturze ściśle zabezpieczonej przed dostępem wilgoci, w atmosferze gazu obojętnego. Dihalogenofosforany można stosować do dalszych reakcji również w postaci zawiesiny; podczas reakcji osad powinien rozpuścić się całkowicie.

14.18.1. Otrzymywanie dihalogenofosforanów [68]

W czteroszyjnej kolbie okrągłodennej (lub trójszyjnej z nasadką), zaopatrzonej w rurkę do wprowadzania gazu, chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed dostępem wilgoci, mieszadło i wkraplacz z wyrównywaniem ciśnienia, umieszcza się trifenylofosfinę w odpowiednim rozpuszczalniku i przepuszczając azot wkrapla się, mieszając, wyliczoną ilość bromu lub jodu w takim samym rozpuszczalniku, albo chloru w tetrachlorku węgla (ilość wyliczona jodometrycznie), utrzymując temperaturę około 10°C. Kolbę chłodzi się w łaźni z lodem. Jeżeli po wprowadzeniu całej ilości chlorowca roztwór przyjmie intensywne zabarwienie pochodzące od jego nadmiaru, należy odbarwić go przez dodanie niewielkiej ilości fosfiny i bez oczyszczania stosować do dalszych reakcji **14.18.3** i **14.18.4.**

14.18.2. Otrzymywanie dichlorotrifenoksyfosforanu [69]

$$(C_6H_5O)_3P + Cl_2 \rightarrow (C_6H_5O)_3P\overset{\oplus}{Cl}\overset{\ominus}{Cl}$$

Do kolby okrągłodennej, umieszczonej w łaźni chłodzącej i wyposażonej w rurki do przepuszczania gazu, wprowadza się fosforyn trietylowy. Przez kolbę przepuszcza się osuszony chlor aż do pochłonięcia stechiometrycznej jego ilości. Jeżeli zachodzi potrzeba, otrzymany dichlorotrifenoksyfosforan oczyszcza się przez krystalizację, wymywając go początkowo, przy silnym mieszaniu, eterem naftowym (t. wrz. 60–80°C), następnie abso-

Tabela 14.32

Halogenopochodne otrzymywane przez działanie $(C_6H_5)_3PX_2$ lub $(C_6H_5O)_3PX_2$ na związki z tlenową grupą funkcyjną

Substraty		Temperatura reakcji [°C]	Czas reakcji [h]	Produkt		
związek z tlenową grupą funkcyjną (rozpuszczalnik)	R_3PX_2			nazwa	t. wrz. [°C/hPa] (t. t. [°C])	wyd. [%]
Alkohol etylowy (CCl_4)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	80	0,3–0,4	bromek etylu	27–30	30
Alkohol heksylowy (CCl_4)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	80	0,3–0,4	bromek heksylu	50–52	55
Alkohol benzylowy (CCl_4)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	80	0,3–0,4	bromek benzylu	80–85/22	76
Aldehyd benzoesowy (benzen)	$(C_6H_5)_3PCl_2$	80	0,3–0,4	*gem*-dichiorotoluen	81–83/19	59
Kwas benzoesowy (benzen)	$(C_6H_5)_3PCl_2$	80	0,3–0,4	chlorek benzoilu	102/51	63
Alkohol 3-fenyloallilowy (acetonitryl)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	50–60	0,3	bromek cynamonylu	71–76/4	78†
Eter dipentylowy (benzonitryl)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	125	4	bromek pentylu	128–130	78
Eter diallilowy (benzonitryl)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	125	4	bromek allilu	70–71	63
Tetrahydrofuran (–)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	45	0,5			
		100	0,2	1,4-dibromobutan	81/20	75
Cykloheksanol (–)	$(C_6H_5)_3PCl_2$	20	12	chlorek cykloheksylu	78–79	76
Cholesterol (DMF lub acetonitryl)	$(C_6H_5O)_3PBr_2$	60–70	0,4	bromek cholesterylu	(97–98††)	55††††
Alkohol neopentylowy (DMF)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	55	—†††	bromek neopentylu	97–98	79
1-Naftol (acetonitryl)	$(C_6H_5)_3PBr_2$	70	0,5	1-bromonaftalen	280 (6)	85†ᵒᵒᵒ

† Produkty rozdziela się przez ekstrakcję acetonitrylem.
†† Krystalizacja z octanu etylu.
††† Reakcję prowadzi się wkraplając brom do mieszaniny substratów; reakcja kończy się po zakończeniu wkraplania.
†††† Bromek wypada z roztworu po dodaniu acetonu (I frakcja) i wody (II frakcja).
†ᵒᵒᵒ Wyodrębnianie produktu przez ekstrakcję pentanem.

lutnym eterem dietylowym, dekantując rozpuszczalnik znad osadu. Pozostający po dekantacji eteru dietylowego ciężki osad dichlorofosforanu z niewielką jeszcze ilością rozpuszczalnika rozpuszcza się w jak najmniejszej ilości acetonu i powtórnie wytrąca przez dodanie zimnego eteru dietylowego (biorąc 1/2 objętości użytego acetonu), intensywnie mieszając. Czysty produkt otrzymuje się po kilku takich operacjach. Dichlorotrifenoksyfosforan (t.t. 80–81°C) otrzymuje się z wydajnością 80% i używa do dalszych reakcji.

14.18.3. Otrzymywanie halogenków z alkoholi i fenoli

$$ROH + (C_6H_5)_3PX^{\oplus}X^{\ominus} \rightarrow RX + (C_6H_5)_3P{=}O + HX$$

Do roztworu dihalogenotrifenylofosforanu, otrzymanego wg **14.18.1,** w takiej samej aparaturze, wkrapla się, mieszając, równomolową ilość alkoholu lub fenolu w takim samym rozpuszczalniku. Po dodaniu całej ilości alkoholu mieszaninę ogrzewa się do łagodnego wrzenia, w celu zakończenia reakcji. Postęp reakcji w przypadku lotnych halogenopochodnych należy badać za pomocą GLC, a w przypadku stałych — metodą chromatografii cienkowarstwowej na tlenku glinowym, stosując mało polarne rozpuszczalniki i wywoływanie jodem. Następnie otrzymane lotne halogenki oddestylowuje się stosując deflegmator, a stałe — wydziela chromatograficznie. Halogenki otrzymane tą metodą są przedstawione w tab. 14.32 [70–72].

14.18.4. Otrzymywanie halogenków z eterów [69]

$$R{-}O{-}R + (C_6H_5)_3PX^{\oplus}X^{\ominus} \rightarrow 2RX + (C_6H_5)_3P{=}O$$

Do wytworzonego wg **14.18.1** dihalogenofosforanu w benzonitrylu, podgrzanego do odpowiedniej temperatury (podanej dla konkretnych związków w tab. 14.32), dodaje się jednorazowo, nieco mniejszą od równomolowej, ilość eteru. W miarę potrzeby mieszaninę utrzymuje się w tej temperaturze tak długo, dopóki analiza chromatograficzna nie wykaże nieobecności substratu. Ochłodzoną mieszaninę przenosi się do kolbki destylacyjnej i destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem z użyciem deflegmatora, wymrażając, jeśli to konieczne, odbieralnik. Halogenki otrzymane tą metodą są przedstawione w tab. 14.32.

Bibliografia

1. Kjaer A., *Tetrahedron*, **30**, 1551 (1974).
2. Magnus P. D., *Tetrahedron*, **33**, 2019 (1977).
3. Grütze J., Vögtle F., *Chem. Ber.*, **110**, 1978 (1977).
4. Fieser L. F., Fieser M., „Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, J. Wiley and Sons, Inc. New York 1967, str. 1180.
5. Lonard N. J., Johnson C. R., *J. Org. Chem.*, **27**, 282 (1962).
6. Anderson K. K., *Tetrahedron Letters*, **1962**, 93.

7. Wudl F., Lee T. B. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6349 (1973).
8. Mikołajczyk M., Midura W., Grzejszczak S., Zatorski A., Chefczyńska A., *J. Org. Chem.*, **43**, 473 (1978).
9. Sample T. E., jr. Hatch L. P., *J. Chem. Educ.*, **45**, 55 (1968).
10. a. Woodward R. B., Hoffmann R., „The Conservation of Orbital Symmetry", Verlag Chemie GmbH, Academic Press, Inc. 1970, str. 152; b. Śledziewska E., Bogdanowicz-Szwed K., „Reguły zachowania symetrii orbitali w reakcjach pericyklicznych", Uniwersytet Jagielloński, Kraków 1980.
11. Alder R. W., Baker R., Brown J. M., „Mechanizmy reakcji w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1976, rozdz. 4.
12. Anderson K. K., *Chem. Commun.*, **1971**, 1051.
13. Kuhn H., Trischmann S., *Ann.*, **611**, 117 (1958).
14. Corey F. J., Chaykowsky M., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1353 (1965).
15. Cook C. P., Corley R. C., Wall M. E., *Tetrahedron Letters*, **1965**, 891.
16. König H., Metzger H., Seelert K., *Chem. Ber.*, **98**, 3712 (1965).
17. Harris T., Harris C., Cleary J., *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1427.
18. Bravo P., Gaudiano G., Umani-Rondi A., *Tetrahedron Letters*, **1969**, 679.
19. Bunton C. A., Hendey B. N., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 627.
20. Beretta E., Cinquini M., Colonna S., Fornasier R., *Synthesis*, **1974**, 425.
21. Reist E. J., Bartuska V. J., Calkins D. F., Goodman L., *J. Org. Chem.*, **30**, 3401 (1965).
22. Backer R., Hudec J., Rabone K. L., *J. Chem. Soc., C*, **1969**, 1605.
23. Field L., *Synthesis*, **1972**, 101.
24. Schölkopf U., Schröder R., Blume E., *Ann.*, 766, 130 (1972).
25. Oldenziel O. H., van Leusen A. M., van Leusen D., *J. Org. Chem.*, **42**, 3114 (1977).
26. Possel O., van Leusen A. M., *Tetrahedron Letters*, **1977**, 4229.
27. Van Leusen A. M., van Leusen D., *Tetrahedron Letters*, **1977**, 4233.
28. „Organic Phosphorus Chemistry", Vol. I–VII, wyd. Kosolapoff G. F., Meier L., 1972–1976.
29. Houben–Weyl „Preparative Methoden der Organischen Chemie", Vol. XII/1., Thieme G. Verlag, Stuttgart 1963, str. 79.
30. McEven W. F., „Stereochemistry and Relations of Phosphorus Compounds" w „Topics in Phosphorus Chemistry", Vol. 2, Grayson M., Griffith E. J., Interscience, New York 1965, str. 1.
31. Crutchfield M. M., Dungan C. H., Letcher J. H., Mark V., van Vazer J. R., „Topics in Phosphorus Chemistry", Vol. V, Grayson M., Griffith E. J., Interscience, New York 1967, str. 1.
32. Burg A. B., Slota P. J., *Org. Syn.*, Coll. Vol. V, str. 602.
33. Fölsch G., *Acta Chem. Scand.*, **10**, 686 (1956).
34. Cramer F., „Newer Methods of Preparative Organic Chemistry", Vol. III, J. Wiley, str. 319.
35. Zerwas I., Dilaris I., *Chem. Ber.*, **89**, 925 (1956).
36. Miyano M., Funahashi S., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3224 (1955).
37. Landauer S.R., Rydon H. N., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2224.
38. Khorana H. G., Moffat J., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6211 (1958); *ibid.*, **80**, 1141 (1958).
39. Khorana H. G., Todd A. R., *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2257.
40. Todd A. R., Cremlyn R. J.W., Kenner G. W., Mather J., *J. Chem. Soc.*, **1958**, 529.
41. Morgan P. W., Herr B. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4526 (1952).
42. Stuebe C., LeSuer W. M., Norman G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3526 (1955).
43. Schiemenz G. P., *Chem. Ber.*, **99**, 507 (1966).
44. „Newer Methods in Preparative Organic Chemistry", Vol. II, wyd. Foerst M., 1967, str. 163.
45. Hieber W., Lipp A., *Chem. Ber.*, **92**, 2086 (1959).
46. Freedman L. D., Doak G. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3414 (1952).
47. Weil Th., Prijs B., Erlenmeyer H., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 142 (1953).
48. Horner L., Hoffman H., Beck P., *Chem. Ber.*, **91**, 1583 (1958).
49. Hein Fr., Issleib K., Rabold H., *Z. anorg. Chem.*, **287**, **208**, (1956).
50. Buckler S. A., Bailey W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3567 (1957).
51. Corey E. J., Block E., *J. Org. Chem.*, **34**, 1233 (1969).
52. Corey E. J., Winter W. A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2677 (1963).
53. Cadogan J. I. G., Mackie R. K., *Chem. Soc. Rev.*, **3**, 87 (1974).

54. Rauhut M. M., Heckenbleikner J., Currier H. A., Schaefer F., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1103, 4803, (1959).
55. Berlin K. D., Butler G. B., *Chem. Rev.*, **60**, 243 (1960).
56. Wittig G., Eagers H., Duffner P., *Ann.*, **619**, 10 (1958).
57. Schweizer E., *J. Org. Chem.*, **37**, 1561 (1972).
58. Schölkopf U., „Newer Methods of Preparative Organic Chemistry", Vol. III, Academic Press, New York 1964.
59. Trippet S., „Advances in Organic Chemistry", Vol. I, 1966, str. 83.
60. Isler O., Gutman H., Lindlar H., Montavon M., *Helv. Chim. Acta*, **40**, 1247 (1957).
61. Trippet S., Gough S. D. T., *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2333, 2336.
62. Bergelson L. D., Barsukow L. I., Szemiakin M. M., *Tetrahedron*, **23**, 2709 (1967).
63. Boutagy J., Thomas R., *Chem. Rev.*, **74**, 98 (1974).
64. Witting G., Schölkopf U., *Chem. Ber.*, **88**, 1654 (1955).
65. Horner L., Oediger H., Hoffmann H., *Ann.*, **626**, 26 (1959).
66. Wittig G., Haag W., *Chem. Ber.*, **88**, 1654 (1955).
67. Bergelson L. D., *Izv. Akad. Nauk SSSR. Otd. Khim. Nauk.* **1963**, 683.
68. Coe D. G., Landauer S. R., Rydon H. N., *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2281.
69. Anderson A. G., jr, Freenor F. J., *Org. Chem.*, **37**, 626 (1972).
70. Anderson A. G. ,Freenor F. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5037 (1964).
71. Wiley G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 964 (1964).
72. Schaefer J. P., Higgins J., *J. Org. Chem.*, **32**, 1607 (1967).

Rozdział 15

ZABEZPIECZANIE GRUP FUNKCYJNYCH

15.1. Zabezpieczanie grupy karbonylowej w aldehydach i ketonach 792, 15.1.1. Otrzymywanie acetalu dimetylowego aldehydu m-nitrobenzoesowego 793. 15.1.2. Otrzymywanie ketalu etylenowego 4-cholesten-3-onu 793. 15.1.3. Usuwanie grupy ketalowej (acetalowej) 794. 15.1.4. Zabezpieczanie i uwalnianie grupy karbonylowej 4-cholesten-3-onu poprzez tioketal dibenzylowy 794. 15.1.5. Zabezpieczanie i uwalnianie grupy aldehydowej w syntezie penta-O-acetyloaldehydo-D-glukozy 795
15.2. Zabezpieczanie grupy hydroksylowej 796. 15.2.1. Otrzymywanie 3-O-benzylo-1,2;5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukozy 798. 15.2.2. Zabezpieczanie i uwalnianie grupy hydroksylowej cholesterolu poprzez eter tetrahydropiranylowy 798. 15.2.3. Otrzymywanie 1,2,3,4-tetraacetylo-β-D-glukozy (zabezpieczanie grupą tritylową) 799. 15.2.4. Otrzymywanie 1,2-izopropylideno-α-D-glukofuranozy (zabezpieczanie poprzez ketal) 800
15.3. Zabezpieczanie grupy aminowej 801. 15.3.1. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą benzyloksykarbonylową 805. 15.3.2. Usuwanie zabezpieczającej grupy benzyloksykarbonylowej przez katalityczne uwodornianie 806. 15.3.3. Usuwanie zabezpieczającej grupy benzyloksykarbonylowej działaniem bromowodoru 808. 15.3.4. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą *tert*-butyloksykarbonylową 808. 15.3.5. Usuwanie zabezpieczającej grupy *tert*-butyloksykarbonylowej 810. 15.3.6. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą ftaloilową przez stapianie z bezwodnikiem kwasu ftalowego 810. 15.3.7. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą ftaloilową przez ogrzewanie z bezwodnikiem kwasu ftalowego w dioksanie 810. 15.3.8. Zabezpieczanie grupy aminowej przez ftaloilowanie N-karboetoksyftalimidem 811. 15.3.9. Usuwanie grupy ftaloilowej 811. 15.3.10. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą tritylową 812. 15.3.11. Usuwanie grupy tritylowej 812
15.4. Zabezpieczanie grupy karboksylowej w aminokwasach 813. 15.4.1. Otrzymywanie chlorowodorków estrów metylowych i etylowych aminokwasów 814. 15.4.2. Otrzymywanie γ-estru metylowego kwasu L-glutaminowego 815. 15.4.3. Otrzymywanie chlorowodorku γ-estru metylowego kwasu L-glutaminowego 816. 15.4.4. Otrzymywanie chlorowodorku β-estru metylowego kwasu L-asparaginowego 816. 15.4.5. Otrzymywanie p-toluenosulfonianu estru benzylowego aminokwasu 816. 15.4.6. Otrzymywanie chlorowodorku estru benzylowego aminokwasu 817. 15.4.7. Otrzymywanie chlorowodorku L-glutaminianu dibenzylu 817. 15.4.8. Otrzymywanie α-estru benzylowego kwasu L-glutaminowego 818. 15.4.9. Otrzymywanie γ-estru benzylowego kwasu L-glutaminowego 818. 15.4.10. Otrzymywanie estrów *tert*-butylowych przez addycję aminokwasu do izobutylenu 819. 15.4.11. Otrzymywanie estrów *tert*-butylowych przez transestryfikację octanem *tert*-butylu 819. 15.4.12. Uwalnianie grupy karboksylowej w estrach benzylowych i *tert*-butylowych 820
Bibliografia 820

Synteza, w której substratami są związki posiadające kilka grup funkcyjnych, wymaga często, by w danym etapie reagowała jedynie jedna z nich. Pozostałe grupy funkcyjne których reakcja mogłaby doprowadzić do utworzenia niepożądanych produktów ubocznych, należy w takich przypadkach przeprowadzić w pochodne nie ulegające wspomnianej reakcji. Grupy stanowiące zabezpieczenie grup funkcyjnych substratu w trakcie reakcji innych grup funkcyjnych nazywamy *grupami osłaniającymi, ochronnymi, zabezpieczającymi* lub *blokującymi.*

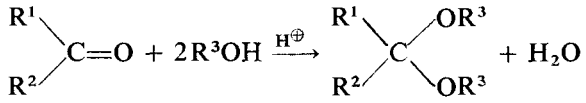
Grupa ochronna winna charakteryzować się łatwością wprowadzania z dobrą wydajnością oraz trwałością w trakcie reakcji, podczas której spełnia funkcje zabezpieczające. Po przeprowadzeniu właściwej reakcji, lub całego szeregu reakcji, grupy ochronne są usuwane. Uwolnienie grupy funkcyjnej powinno zachodzić w warunkach, w których

otrzymany produkt nie ulega niepożądanym reakcjom. Jeśli plan syntezy wymaga usunięcia ochron niektórych tylko grup funkcyjnych, z zachowaniem ochron na pozostałych, jest rzeczą niezbędną dysponowanie wyborem grup zabezpieczających, które można by było usuwać selektywnie.

15.1. ZABEZPIECZENIE GRUPY KARBONYLOWEJ W ALDEHYDACH I KETONACH

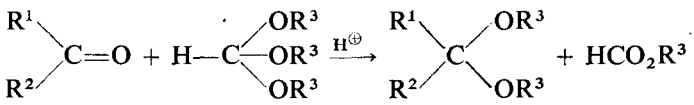
Grupa karbonylowa w aldehydach i ketonach jest reaktywną grupą funkcyjną. Ulega utlenianiu, redukcji, kondensacji w środowisku alkalicznym, reakcji Grignarda, reaguje z bromem (poprzez formę enolową), tworzy szereg produktów przyłączenia do podwójnego wiązania C=O, z wydzieleniem lub bez wydzielenia cząsteczki wody.

Zwykle stosowaną metodą zabezpieczenia grupy karbonylowej w aldehydach i ketonach jest tworzenie odpowiednio *acetali* i *ketali*. Związki te otrzymuje się przez działanie alkoholu na aldehyd lub keton wobec kwasowego katalizatora:



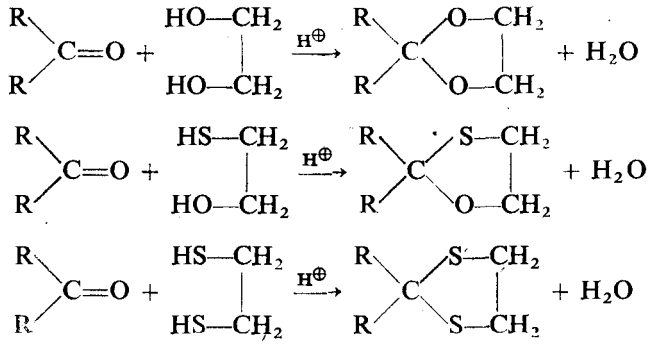
R^1=H, R

Acetale lub ketale metylowe i etylowe powstają z wysoką wydajnością przez działanie na aldehyd lub keton odpowiednio ortomrówczanem metylu i etylu wobec kwasowego katalizatora:



R^1=H, R R^3=CH_3, CH_2CH_3

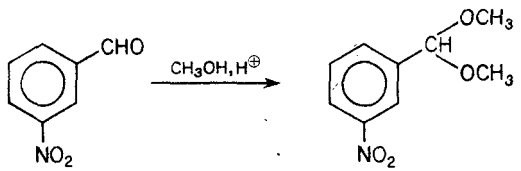
Ze względu na łatwość tworzenia cyklicznych ketali (acetali), hemitioketali i tioketali, bardzo często grupę ketonową (aldehydową) zabezpiecza się w tej właśnie postaci. Reakcję otrzymywania ketali (acetali) prowadzi się w rozpuszczalnikach, takich jak: benzen, toluen, chloroform, chlorek metylenu, dioksan, kwas octowy, stosując jako katalizatory: stężony kwas siarkowy, kwas *p*-toluenosulfonowy, trójfluorek boru, dwutlenek selenu, bezwodny chlorek cynkowy, wymieniacz jonowy w formie kwasowej.



Acetale i ketale są trwałe w środowisku zasadowym. Stwierdzono, że są odporne m.in. na warunki następujących reakcji, prowadzonych w środowisku zasadowym lub obojętnym: katalityczne uwodornienie, redukcja sodem w alkoholu, redukcja wodorkami metali, utlenianie Oppenauera, utlenianie trójtlenkiem chromu w pirydynie, reakcja Grignarda, przyłączenie bromu, eliminacja bromowodoru, redukcja Wolffa–Kiżnera. Tioketale są trwałe również w środowisku rozcieńczonych kwasów, mogą natomiast ulegać reakcjom utleniania do sulfotlenków i sulfonów.

Usunięcie grupy acetalowej, ketalowej i hemitioketalowej osiąga się przez hydrolizę w środowisku kwaśnym (HCl, H_2SO_4, kwas *p*-toluenosulfonowy, BF_3, $HClO_4$). Hydrolizę prowadzi się w rozpuszczalnikach, takich jak: aceton, mieszanina metanol–woda dioksan, tetrahydrofuran, kwas octowy. Kwasowa hydroliza tioketali zachodzi znacznie trudniej. W celu uwolnienia grupy ketonowej w tioketalu stosuje się chlorek rtęciowy ($HgCl_2$) w środowisku wodnym lub wodno-acetonowym.

15.1.1. Otrzymywanie acetalu dimetylowego aldehydu *m*-nitrobenzoesowego [1]

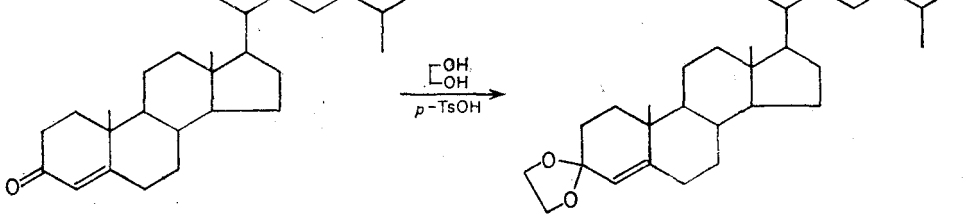


aldehyd *m*-nitrobenzoesowy

acetal dimetylowy aldehydu *m*-nitrobenzoesowego

Do roztworu 3 g aldehydu *m*-nitrobenzoesowego (0,02 mola) w 10 cm^3 bezwodnego metanolu dodaje się 0,05 cm^3 stężonego kwasu siarkowego i roztwór pozostawia w temperaturze pokojowej na trzy doby. Następnie odparowuje się część rozpuszczalnika, pozostałość chłodzi w wodzie z lodem, alkalizuje do pH 8–9 nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, rozcieńcza wodą (50 cm^3) i ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Połączone roztwory eterowe osusza się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy, oddestylowuje eter, a pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Acetal dimetylowy aldehydu *m*-nitrobenzoesowego otrzymuje się z wydajnością 80% (3,1 g); t. wrz. 141–142°C/10,64 hPa).

15.1.2. Otrzymywanie ketalu etylenowego 4-cholesten-3-onu [2]

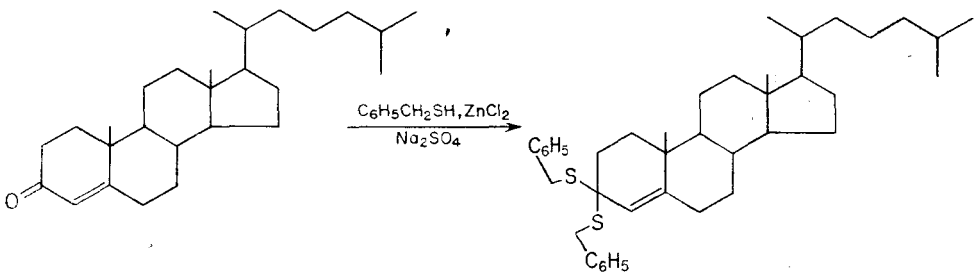


Do zawiesiny 19,5 g 4-cholesten-3-onu (0,05 mola) w 500 cm^3 benzenu dodaje się 22,2 cm^3 glikolu dietylowego (0,5 mola) i 0,2 g kwasu *p*-toluenosulfonowego. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia, w kolbie zaopatrzonej w nasadkę azeotropową, przez 4 h. Mieszaninę chłodzi się w wodzie z lodem i przemywa (2 razy) wodnym nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego, wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny eter–metanol. Ketal etylenowy 4-cholesten-3-onu otrzymuje się z wydajnością 50% (10,1 g); t.t. 132–134°C, $[\alpha]_D = -31{,}4°$.

15.1.3. Usuwanie grupy ketalowej (acetalowej)

Do roztworu 0,1 mola cząsteczek ketalu (acetalu) w 200 cm^2 dioksanu dodaje się 5 cm^3 10%-owego kwasu siarkowego i całość ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 30 min. Następnie roztwór zatęża się do 1/4 objętości, wylewa do wody z lodem, alkalizuje wodnym nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i ekstrahuje eterem. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkt — keton (aldehyd) — krystalizuje się lub destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem.

15.1.4. Zabezpieczanie i uwalnianie grupy karbonyiowej 4-cholesten-3-onu poprzez tioketal dibenzyiowy [3]

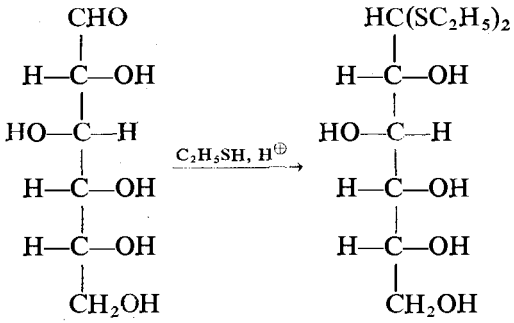


Do ochłodzonej w lodzie mieszaniny 1,0 g świeżo stopionego bezwodnego chlorku cynkowego, 1,0 g bezwodnego siarczanu sodowego i 0,8 g 4-cholesten-3-onu (2 mmole) dodaje się powoli 2 cm^3 fenylometanotiolu (16 mmoli). Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na trzy doby, a następnie ekstrahuje kilkakrotnie eterem. Połączone roztwory eterowe odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i oddestylowuje nadmiar fenylometanotiolu. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny etanol-benzen (4: 1). Tioketal dibenzylowy 4-cholesten-3-onu otrzymuje się z wydajnością 92% (1,2 g); t. t. 126–127°C, $[\alpha]_D = +128°$.

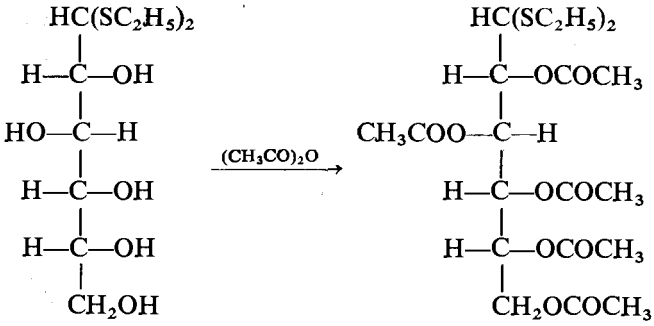
Usuwanie grupy tioketalowej [4]. Do roztworu 386 miligramów tioketalu dibenzylowego 4-cholesten-3-onu w 20 cm^3 acetonu dodaje się 1 cm^3 wody, 250 mg chlorku rtęciowego, 250 mg węglanu kadmowego i całość miesza w temperaturze pokojowej przez 20 h. Następnie dodaje się dalsze 100 mg chlorku rtęciowego oraz 100 mg węglanu

kadmowego i pozostawia w temperaturze pokojowej na trzy doby. Odsącza się sole nieorganiczne, a przesącz odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w eterze (100 cm^3) i przemywa: wodą, 10%-owym wodnym roztworem jodku potasowego, ponownie wodą, osusza bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Wydajność 4-cholesten-3-onu wynosi 280 mg.

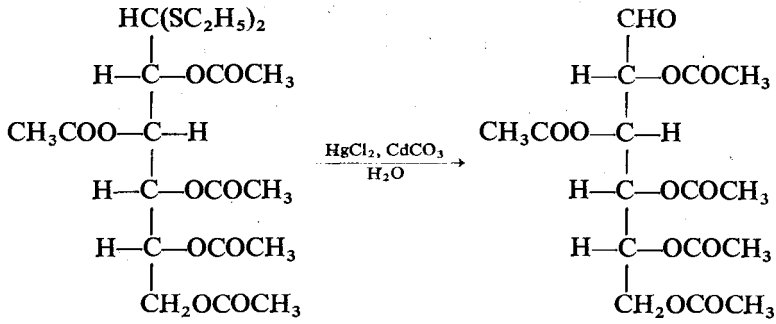
15.1.5. Zabezpieczanie i uwalnianie grupy aldehydowej w syntezie penta-O-acetyloaldehydo-D-glukozy



Do roztworu 15 g glukozy (0,08 moli) w 12 cm^3 stężonego kwasu solnego dodaje się 15 cm^3 etanotiolu (0,2 mola) i całość wytrząsa energicznie w kolbie kulistej z korkiem szlifowym, do momentu wytrącenia się osadu. W czasie wytrząsania kolbę chłodzi się w wodzie z lodem. Osad odsącza się i krystalizuje z wody z dodatkiem wodorowęglanu sodowego. Acetal ditioetylowy glukozy otrzymuje się z wydajnością 70% (15,2 g); t. t.127°C [5].



Do chłodzonego w lodzie roztworu 15,0 g acetalu ditioetylowego glukozy (0,05 mola) w 50 cm^3 bezwodnej pirydyny dodaje się kroplami, mieszając, 110 cm^3 bezwodnika octowego (1,3 mola). Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej na 1 dobę. Następnie mieszaninę wylewa się do wody z lodem i ekstrahuje wyczerpująco eterem. Ekstrakt przemywa się kilkakrotnie wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny metanol–woda. Acetal ditioetylowy penta-O-acetylo-D-glukozy otrzymuje się z wydajnością 90% (23,5 g); t.t. 45–47°C, $[\alpha]_D = +11°$.



Do roztworu 60 g chlorku rtęciowego (0,2 mola) w 200 cm^3 acetonu dodaje się 88 g sproszkowanego węglanu kadmowego (0,5 mola) i 10 cm^3 wody, a następnie, energicznie mieszając, dodaje porcjami roztwór 22 g acetalu ditioetylowego penta-O-acetylo-D-glukozy (0,04 mola) w 200 cm^3 acetonu. Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez jedną dobę, następnie sączy do kolby zawierającej 50 g węglanu kadmowego i odparowuje na łaźni wodnej o temperaturze nie przekraczającej 40°C. Pozostałość wymywa się na gorąco chloroformem. Połączone roztwory chloroformu przemywa się 10%-owym roztworem jodku potasowego i wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha na łaźni o temperaturze nie przekraczającej 40°C. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny aceton–eter naftowy (temp. 40–60°C). Po rekrystalizacji z tego samego rozpuszczalnika otrzymuje się penta-O-acetyloaldehydo-D-glukozę z wydajnością 80% (13,5 g); t.t. 119–120°C, $[\alpha]_D = +3°$ [5].

15.2. ZABEZPIECZANIE GRUPY HYDROKSYLOWEJ

Zabezpieczenie grupy hydroksylowej można zrealizować bądź to przez eteryfikację, bądź przez estryfikację. Obok estryfikacji kwasem stosuje się acylowanie bezwodnikami lub chlorkami kwasowymi. Zagadnienie przeprowadzenia grupy hydroksylowej w ugrupowanie estrowe omówiono w podrozdz. 9.10. Wolną grupę hydroksylową można odzyskać przez hydrolizę kwasową lub alkaliczną estru (patrz podrozdz. 9.11). Z eterów, oprócz eterów metylowych, rzadko stosowanych ze względu na trudności napotykane przy uwalnianiu grupy hydroksylowej, stosuje się najczęściej etery benzylowe, tetrahydropiranylowe i tritylowe.

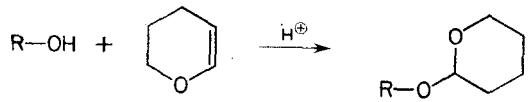
Etery benzylowe są trwałe w środkowisku zasadowym i odporne na działanie rozcieńczonych kwasów. Otrzymuje się je działając na alkohol bromkiem lub chlorkiem benzylu, w roztworach wodnych **15.2.1**,

$$R—OH + C_6H_5—CH_2—X \rightarrow R—O—CH_2—C_6H_5 + HX$$

(X = Cl, Br)

dimetyloformamidowych lub dimetylosulfotlenkowych, wobec czynnika zasadowego, jak: tlenek srebrowy, tlenek barowy, wodorotlenek i wodorek sodowy. Najłatwiej reagują alkohole pierwszorzędowe i reakcja ta może być stosowana do wybiórczego zabezpieczania pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Uwalnianie grupy hydroksylowej można przeprowadzić przez uwodornianie na katalizatorze palladowym lub przez redukcję sodem w alkoholu.

Etery tetrahydropiranylowe są trwałe w środowisku zasadowym i odporne na warunki takich reakcji, jak: katalityczne uwodornienie, redukcja wodorkami metali, reakcja Grignarda, utlenianie w środowisku alkalicznym i obojętnym. Związki te otrzymuje się działając 2,3-dihydro-γ-piranem na alkohol wobec katalizatora kwasowego **15.2.2.** Do eteryfikacji alkoholi o mniejszej masie cząsteczkowej wystarczy użyć dwukrotny nadmiar dihydropiranu. Szybkość reakcji jest największa w przypadku alkoholi pierwszorzędowych i metoda ta może być stosowana do selektywnego blokowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Należy zwrócić uwagę, że w reakcji powstawania pochodnej tworzy się



asymetryczny atom węgla. Jeśli związek ma budowę asymetryczną, to w wyniku reakcji powstaje mieszanina diastereoizomerów, które niekiedy dają się rozdzielić przez krystalizację. Dane fizyczne eterów tetrahydropiranylowych kilku alkoholi zebrane są w tab. 15.1. Usuwanie grupy tetrahydropiranylowej prowadzi się za pomocą hydrolizy kwasowej.

Tabela 15.1

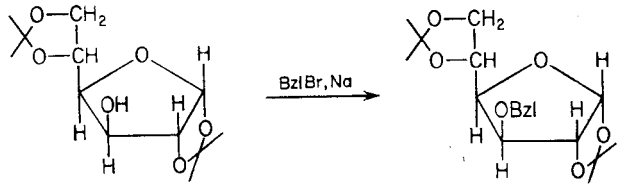
Etery tetrahydropiranylowe alkoholi

Etery	T. t. [°C]	T. wrz. [°C/hPa]	$[\alpha]_D$
Cholesterolu	154–155	—	−35,9°
Dehydroepiandrosteronu	a) 188 b) 176	— —	a) −53° b) +47°
Cykloheksanolu	—	94–95/6, 65	—
Butanolu	—	183	—

Etery tritylowe są trwałe w środowisku alkalicznym, natomiast bardzo łatwo hydrolizują pod wpływem kwasu. Otrzymuje się je przez działanie chlorku tritylu w obecności pirydyny na alkohole pierwszo- i drugorzędowe oraz fenole. Najłatwiej reagują pierwszorzędowe grupy hydroksylowe i reakcja ta służy do ich selektywnego zabezpieczania. Przykładem zastosowania grupy tritylowej w syntezie jest otrzymywanie 1,2,3,4-tetraacetylo-β-D-glukozy **15.2.3.** Pierwszorzędowa grupa hydroksylowa przy atomie węgla C-6 α-D-glukozy reaguje selektywnie z trifenylochlorometanem (chlorkiem tritylu), dając 6-tritylo-α-D-glukozę. Związek ten poddaje się następnie acetylowaniu (któremu towarzyszy anomeryzacja), a w otrzymanej 1,2,3,4-tetraacetylo-6-tritylo-β-D-glukozie, selektywnie usuwa się grupę tritylową. Grupę tritylową można usunąć przez redukcję katalityczną lub działaniem kwasu. Najczęściej stosuje się bromowodór w kwasie octowym, ponieważ w tych warunkach nie ulegają odbezpieczeniu acylowane grupy hydroksylowe **15.2.3.**

Działając aldehydami i ketonami (najczęściej jest to aldehyd benzoesowy lub aceton) można przeprowadzić alkohole w odpowiednie acetale lub ketale (podrozdz. 15.1). Uwalnianie grup hydroksylowych zachodzi pod wpływem hydrolizy kwasowej. Niekiedy możliwe jest selektywne usunięcie jednej z kilku grup ketalowych **15.2.4.**

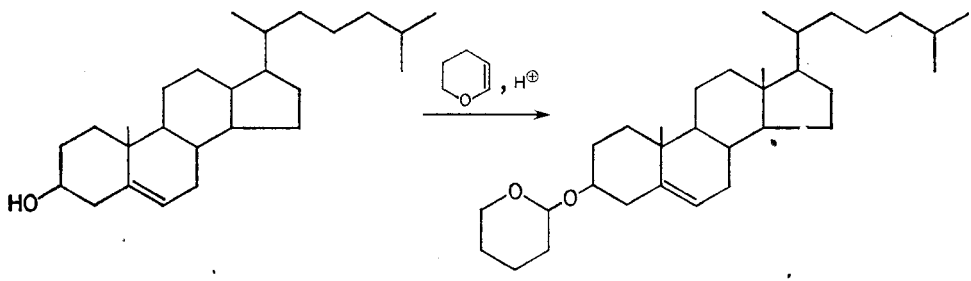
15.2.1. Otrzymywanie 3-O-benzylo-1,2;5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukozy [6]



Bzl = $CH_2C_6H_5$

Do roztworu 52 g 1,2; 5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukozy (0,2 mola) w 100 cm^3 bezwodnego eteru dodaje się 9,2 g sodu (0,4 mola) i całość (zabezpieczoną przed wilgocią) miesza w temperaturze pokojowej przez 20 h. Następnie dodaje się 34 g bromku benzylu (0,2 mola) i powoli ogrzewając, w ciągu kilku godzin oddestylowuje się eter. Pozostałość rozpuszcza się w ligroinie o temp. 60–80°C (400 cm^3), przemywa kilkakrotnie wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. 3-O-benzylo-1,2;5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukozę otrzymuje się z wydajnością 87% (52 g); t. wrz. 145–149°C/6,6 Pa).

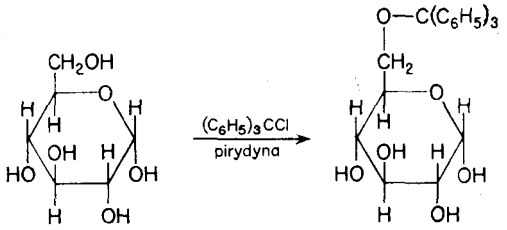
15.2.2. Zabezpieczanie i uwalnianie grupy hydroksylowej cholesterolu poprzez eter tetrahydropiranylowy [7]



5 g cholesterolu (13 mmoli), 20 cm^3 dihydropiranu (210 mmoli) i 0,02 cm^3 stężonego kwasu siarkowego wytrząsa się do momentu uzyskania jednorodnej mieszaniny i pozostawia na 16 h w temperaturze pokojowej. Następnie rozcieńcza się eterem (100 cm^3) i przemywa nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego oraz wodą, osusza bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z etanolu. Eter tetrahydropiranylowy cholesterolu otrzymuje się z wydajnością 82% (5,0 g); t.t. 154–155°C $[\alpha]_D = -36°$.

Usuwanie grupy zabezpieczającej. Roztwór 1,0 g eteru tetrahydropiranylowego cholesterolu (2,1 mmola) w 20 cm^3 etanolu z dodatkiem 0,06 g kwasu *p*-toluenosulfonowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 1 h. Następnie odparowuje się 2/3 rozpuszczalnika, a pozostałość rozcieńcza wodą. Wytrącony cholesterol ekstrahuje się eterem. Ekstrakt osusza się, odparowuje do sucha, a cholesterol krystalizuje z octanu etylu.

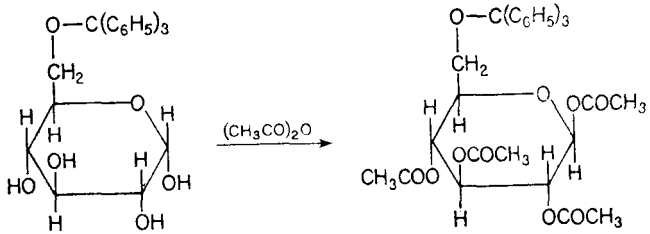
15.2.3. Otrzymywanie 1,2,3,4-tetraacetylo-β-D-glukozy (zabezpieczanie grupą tritylową) [8]



Do ochłodzonego roztworu 36 g glukozy (0,2 mola) w 200 cm^3 bezwodnej pirydyny dodaje się 58 g chlorku tritylu (0,2 mola) i pozostawia w temperaturze pokojowej na 2 doby. Następnie mieszaninę wylewa się do wody z lodem (ok. 1,5 dm^3), miesza i pozostawia na 1/2 h. Wodę znad wydzielonego oleju dekantuje się, warstwę oleistą przemywa kilkakrotnie wodą, a następnie rozpuszcza w 200 cm^3 metanolu. Odsącza się wydzielony krystaliczny trifenylokarbinol (ok. 2 g), a przesącz oziębia do temperatury poniżej 0°C. Wydzielony surowy produkt krystalizuje się z etanolu. 6-Tritylo-α-D-glukozę otrzymuje się z wydajnością 40% (33 g); t.t. 60°C, $[\alpha]_D = +60°$.

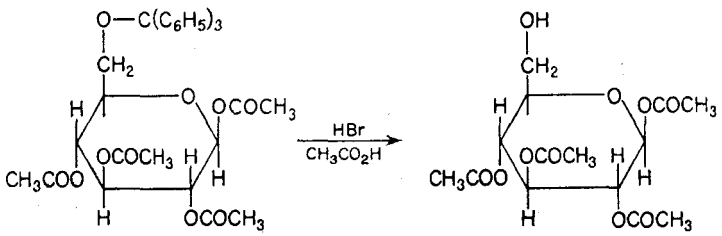
Analogicznie można otrzymać 6-tritylo-α-D-galaktozę (t.t. 70°C, $[\alpha]_D = +0{,}6°$) z wydajnością 40%.

Acetylowanie pochodnej tritylowej [8]. *Anomeryzacja.*



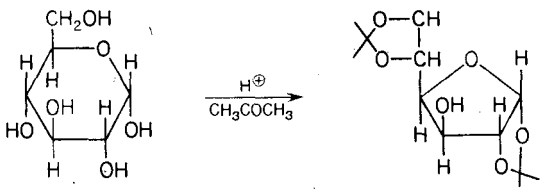
Do roztworu 33 g 6-tritylo-α-D-glukozy (0,08 mola) w 400 cm^3 bezwodnej pirydyny dodaje się 290 cm^3 (3,2 mola) bezwodnika octowego i pozostawia na 16 h w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się do dużej objętości wody z lodem (ok. 10 dm^3), zawierającej 300 cm^3 kwasu octowego, i miesza energicznie przez 2 h. Wydzielony osad odsącza się, przemywa wodą, suszy na powietrzu, a następnie rozciera z eterem w celu usunięcia anomeru α. Pozostałość krystalizuje się z etanolu. 1,2,3,4-Tetraacetylo-6-tritylo-β-D-glukozę otrzymuje się z wydajnością 35% (16 g); t.t. 166–167°C, $[\alpha]_D = +45°$.

Usuwanie grupy tritylowej.



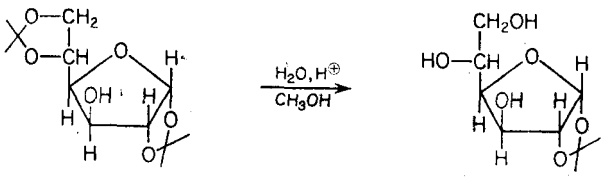
Do roztworu 46 g 1,2,3,4-tetraacetylo-6-tritylo-β-D-glukozy (0,08 mola) w 200 cm^3 kwasu octowego ochłodzonego do temp. 10°C dodaje się 35%-owy roztwór bromowodoru w kwasie octowym (18 cm^3) i miesza. Odsącza się wydzielony osad bromku tritylu, a przesącz rozcieńcza zimną wodą (1 cm^3) i ekstrahuje chloroformem. Połączone roztwory chloroformowe przemywa się wodą, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość rozciera się z niewielką ilością eteru. Surowe kryształy krystalizuje się z mieszaniny chloroform–eter. 1,2,3,4-Tetraacetylo-β-D-glukozę otrzymuje się z wydajnością 55% (27 g); t. t. 128–129°C, $[\alpha]_D = +12°$.

15.2.4. Otrzymywanie 1,2-izopropylideno-α-D-glukofuranozy [9] (zabezpieczanie poprzez ketal)



Do zawiesiny 5,0 g glukozy w 100 cm^3 acetonu dodaje się, mieszając, 0,5 g kwasu *p*-toluenosulfonowego i kontynuuje mieszanie w temperaturze pokojowej przez 12 h. Następnie chłodzi się mieszaninę reakcyjną w wodzie z lodem i zobojętnia przez dodanie, porcjami, nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Większość rozpuszczalnika odparowuje się, a do pozostałości dodaje wodę (100 cm^3), dokładnie miesza i ekstrahuje wyczerpująco chloroformem. Ekstrakt przemywa się dwukrotnie wodą, osusza siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Surowy produkt krystalizuje się z cykloheksanu. 1,2;5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukofuranozę otrzymuje się z wydajnością 52% (3,8 g); t. wrz. 148°C/ /13,3 Pa, t.t. 110–111°C, $[\alpha]_D = -19°$. Warstwa wodna po ekstrakcji chloroformem (oraz roztwory wodne z przemywania ekstraktu chloroformowego) zawiera 1,2-O-izopropylideno-α-D-glukofuranozę.

Selektywna hydroliza grupy ketalowej.

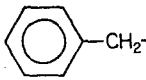


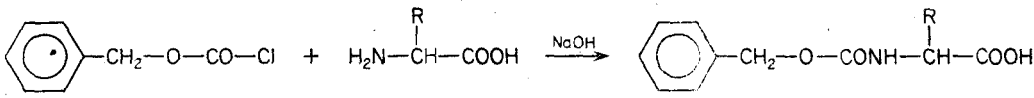
Do roztworu 3,8 g 1,2;5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukofuranozy w 30 cm^3 metanolu dodaje się 20 cm 1%-owego kwasu solnego i pozostawia w temperaturze pokojowej na 16 h. Następnie roztwór chłodzi się, neutralizuje wodnym nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i odparowuje większość rozpuszczalnika. Do pozostałości dodaje się 50 cm^3 wody i ekstrahuje eterem. Ekstrakt suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, odparowuje eter i krystalizuje z mieszaniny metanol–eter. 1,2-Izopropylideno-α-D-glukofuranozę otrzymuje się z wydajnością 95% (3,0 g); t.t. 160–161°C, $[\alpha]_D = -11°$.

15.3. ZABEZPIECZANIE GRUPY AMINOWEJ

W prostych przypadkach rolę grupy zabezpieczającej może spełniać grupa acetylowa lub benzoilowa. Wprowadzenie grupy zabezpieczającj odbywa się wówczas na drodze acylowania przy użyciu odpowiedniego chlorku lub bezwodnika kwasowego. Po przeprowadzeniu danej reakcji, w której nie uczestniczy osłonięta grupa aminowa, grupę zabezpieczającą usuwa się przez hydrolizę kwasową lub zasadową. Niekiedy jednak obecność w cząsteczce innych wiązań, wrażliwych na działanie kwasów i zasad, uniemożliwia stosowanie takiej procedury. Do związków takich należą np. peptydy. Wiązanie peptydowe, będące szczególnym przypadkiem wiązania amidowego, ulega hydrolizie zarówno w środowisku kwasowym jak i zasadowym.

Omawiane w tym rozdziale grupy ochronne dają się usuwać bez naruszania innych wiązań amidowych. Znajdują one zastosowanie w syntezie peptydów. Czołowe miejsce zajmują tutaj grupy typu uretanowego, a w szczególności grupy benzyloksykarbonylowa (zwana także grupą karbobenzoksylową) i *tert*-butyloksykarbonylowa. Aminokwasy z grupami aminowymi zabezpieczonymi za pomocą grup typu uretanowego nie tworzą oksazolonów (patrz podrozdz. 17.1) i dlatego podczas tworzenia wiązania peptydowego nie zachodzi racemizacja.

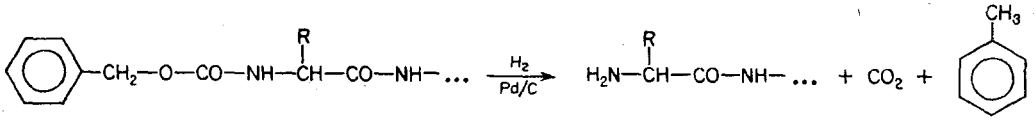
Grupa benzyloksykarbonylowa  (w literaturze stosuje się skrócony zapis: Z-, Cbz-, Cbzo- lub Cbo-) od chwili jej wprowadzenia w 1932 roku [10] jest jedną z najczęściej stosowanych grup zabezpieczających w syntezie peptydów. Odpowiednie pochodne aminokwasów otrzymuje się z dobrą wydajnością w reakcji chlorku benzyloksykarbonylowego (chloromrówczanu benzylu) z aminokwasem w środowisu zasadowym [10]. W trakcie syntezy nie zachodzi racemizacja optycznie czynnych aminokwasów



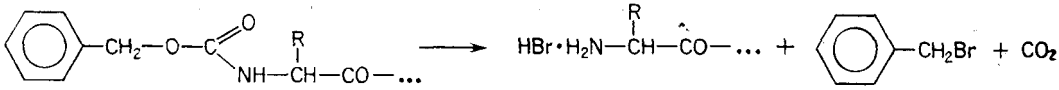
Z wyjątkiem enancjomerów leucyny i diastereoizomerów izoleucyny, aminokwasy tworzą łatwo krystalizujące pochodne **15.3.1.**

Grupę benzyloksykarbonylową usuwa się przez katalityczne uwodornienie [10] lub działanie bromowodorem w bezwodnym kwasie octowym [11].

Katalityczne uwodornienie prowadzi się w obecności palladu osadzonego na węglu. W trakcie reakcji wydziela się dwutlenek węgla, który winien być odprowadzony ze środowiska reakcji. Reakcja przebiega ilościowo **15.3.2.** W tych warunkach reakcji ulegają estry benzylowe oraz benzylowe pochodne amin. Grupy zabezpieczające, trwałe w tych warunkach, to: *tert*-butyłoksykarbonylowa, ftaloilowa, tosylowa i tritylowa. Trwałe są również estry metylowe, etylowe i *tert*-butylowe.

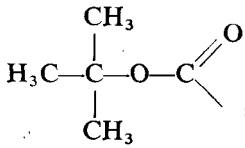


Usuwanie grupy benzyloksykarbonylowej za pomocą bromowodoru w kwasie octowym prowadzi się w temperaturze pokojowej. W większości przypadków reakcja przebiega



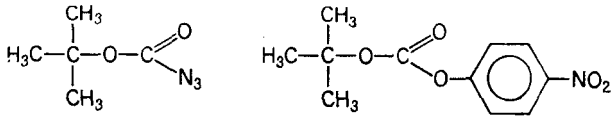
całkowicie już w ciągu kilkunastu minut. Produkt reakcji wytrąca się eterem w postaci bromowodorku **15.3.3.** W tych warunkach usuwane są również grupy *tert*-butyloksykarbonylowe i tritylowe. Nie są naruszane grupy ftaloilowe i tosylowe. Trwałe są również estry metylowe, etylowe i benzylowe.

Z innych grup typu uretanowego pod względem częstości stosowania czołowe miejsce zajmuje *grupa tert-butyloksykarbonylowa* [12, 13]:

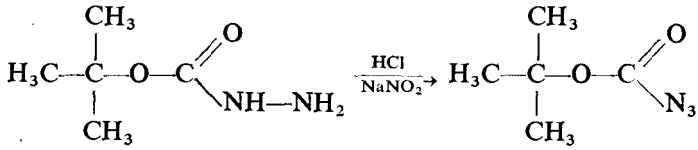


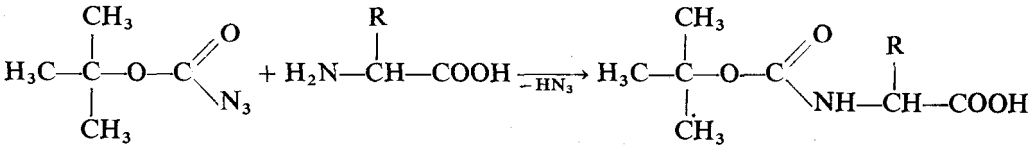
skrócony zapis Boc-

Grupę *tert*-butyloksykarbonylową wprowadza się najczęściej poprzez reakcję azydku *tert*-butyloksykarbonylowego [14] lub węglanu *tert*-butylo-*p*-nitrofenylowego [13] z aminokwasem w środowisku zasadowym:



Azydek *tert*-butyloksykarbonylowy otrzymuje się z handlowego hydrazydu *tert*-butyloksykarbonylowego i najczęściej używa bezpośrednio do reakcji **15.3.4**:

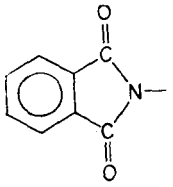




Grupa *tert*-butyloksykarbonylowa jest bardzo wrażliwa na działanie kwasów. Poza bromowodorem również chlorowodór w rozpuszczalnikach organicznych, a także kwas trifluorooctowy odszczepia grupę *tert*-butyloksykarbonylową ilościowo **15.3.5.** Kwas trifluorooctowy odszczepia również grupę tritylową. Grupy: ftaloilowa, tosylowa i benzyloksykarbonylowa są trwałe w środowisku kwasu trifluorooctowego. Trwałe są również estry etylowe, metylowe i benzylowe. Estry *tert*-butylowe w kwasie trifluorooctowym przechodzą w kwasy. Grupa *tert*-butyloksykarbonylowa jest trwała w warunkach uwodornienia katalitycznego.

Szczególnie korzystna jest możliwość równoczesnego stosowania grupy *tert*-butyloksykarbonylowej i benzyloksykarbonylowej, ponieważ grupy te mogą być odszczepiane selektywnie. Za pomocą katalitycznego uwodornienia usuwa się grupę benzyloksykarbonylową, nie naruszając *tert*-butyloksykarbonylowej; grupę *tert*-butyloksykarbonylową usuwa się za pomocą kwasu trifluorooctowego, nie naruszając grupy benzyloksykarbonylowej.

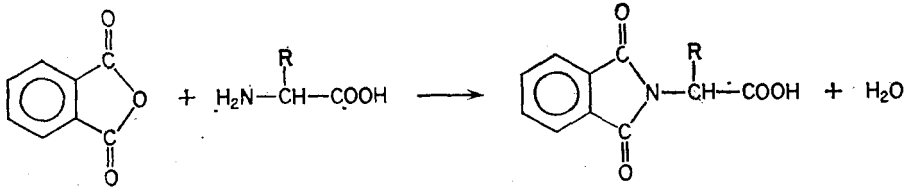
Ze względu na odmienne właściwości chemiczne *grupa ftaloilowa* (*ftalilowa*)



skrócony zapis Pht-

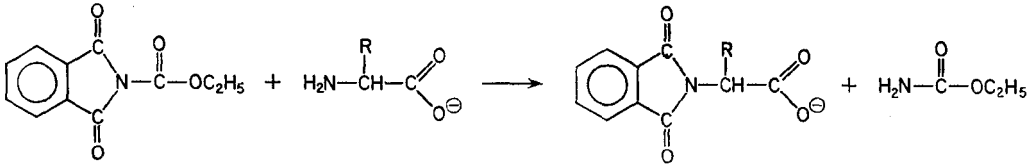
stanowi cenne uzupełnienie grup typu uretanowego do ochrony grupy aminowej. Jest ona trwała w środowisku kwasowym i nie ulega odszczepieniu podczas uwodornienia katalitycznego. Należy jednak zwrócić uwagę, że, w przeciwieństwie do grup typu uretanowego, jest nietrwała w środowisku zasadowym. W środowisku zasadowym następuje otwarcie pierścienia pięcioczłonowego.

Grupę ftaloilową wprowadza się przez stapianie bezwodnika kwasu ftalowego z odpowiednim aminokwasem w temp. 145–150°C. Na ogół otrzymuje się optycznie czyste ftaloilowe pochodne [15]. Niekiedy jednak, jak np. w przypadku kwasu glutaminowego czy fenyloglicyny, otrzymuje się produkt częściowo zracemizowany:



Hydroksyaminokwasy: seryna i treonina wymagają bardziej łagodnych warunków. Najczęściej stosuje się ogrzewanie z bezwodnikiem kwasu ftalowego w dioksanie [16]

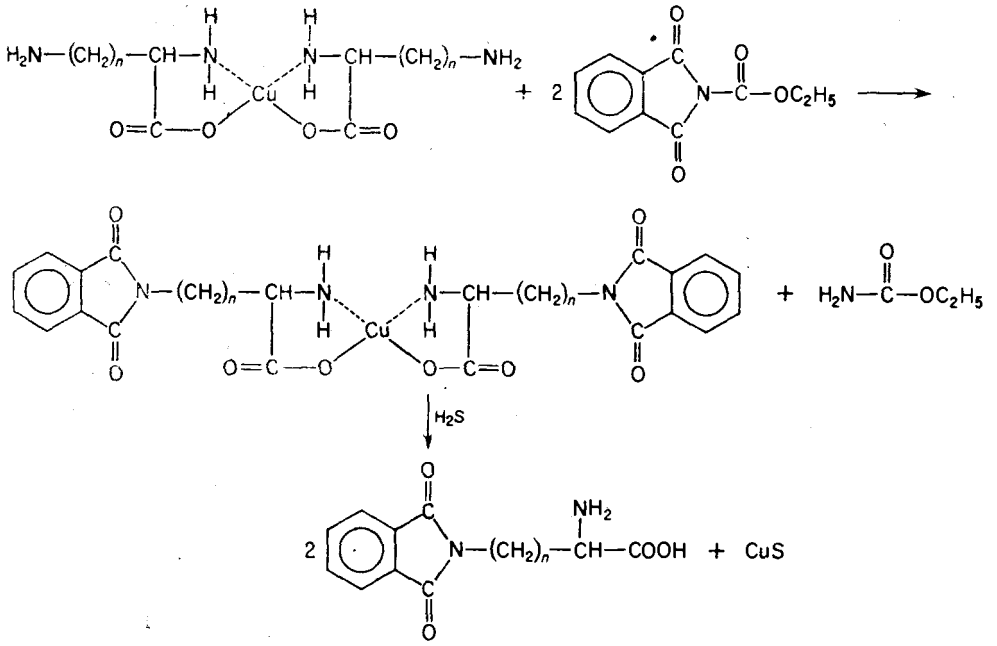
15.3.7. Ftaloilowe pochodne aminokwasów można otrzymać również stosując *karboetoksyftalimid* jako związek ftaloilujący [17]:



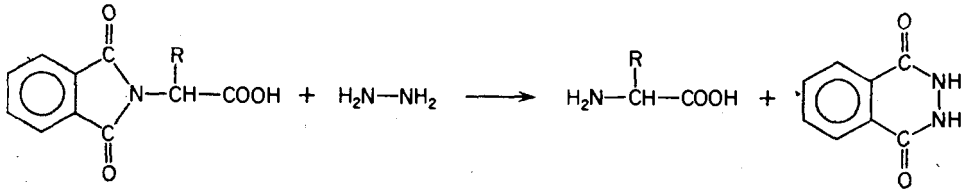
Reakcja zachodzi w środowisku wodnym wobec węglanu sodowego w temperaturze pokojowej

15.3.8. Łagodne warunki pozwalają na otrzymanie czystych pochodnych, nawet w przypadkach, kiedy użycie bezwodnika ftalowego daje produkt częściowo zracemizowany. Prowadząc tę reakcję z ornityną i lizyną w obecności jonów miedziowych można wprowadzić grupę ftaloilową selektywnie do łańcucha bocznego aminokwasu.

Następnie sól miedziową przeprowadza się w wolną monoftaloilową pochodną aminokwasu przez wysycenie siarkowodorem:

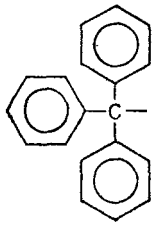


Grupę ftaloilową usuwa się przez działanie hydratem hydrazyny w temperaturze pokojowej [18, 19] **15.3.9**:



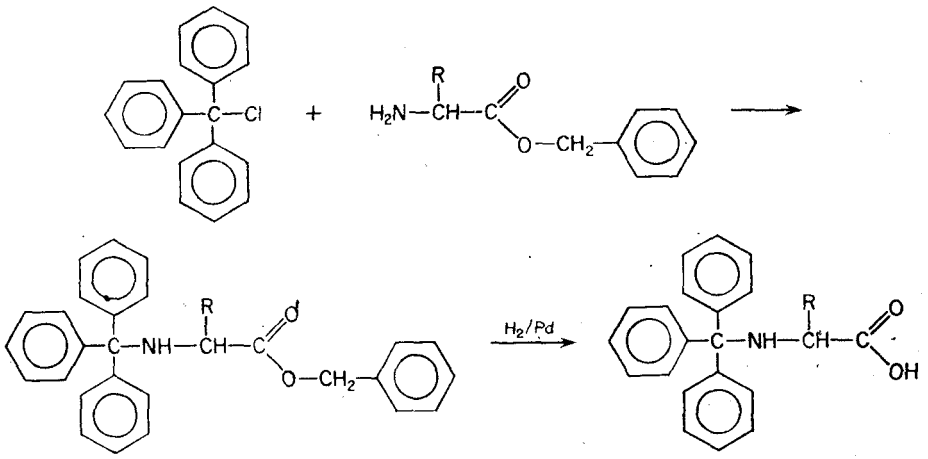
Estry metylowe, etylowe i benzylowe reagują również z hydrazyną w tych warunkach. Reakcja zachodzi jednak wolniej niż reakcja grupy ftaloilowej i dlatego możliwe jest otrzymanie związku z wolną grupą aminową, bez naruszenia grupy estrowej. Otrzymanie czystego estru jest jednak najczęściej bardzo trudne. W tych warunkach nie są naruszane grupy benzyloksykarbonylowe, *tert*-butyloksykarbonylowe, tosylowe oraz estry *tert*-butylowe.

Ze względu na trudności związane z wprowadzeniem, *grupę tritylową*



skrócony zapis Tri- lub Trt-

stosuje się rzadziej niż poprzednio omówione grupy osłaniające grupę aminową. Tritylowanie aminokwasów za pomocą chlorku tritylu zachodzi, z jednym tylko wyjątkiem — glicyny, z niską wydajnością i dlatego do celów preparatywnych wykorzystuje się drogę pośrednią poprzez estry [20]. Najczęściej trityluje się estry benzylowe **15.3.10**, a następnie ester przeprowadza się w kwas, stosując katalityczne uwodornienie:



Zamiast estrów benzylowych można stosować estry metylowe i etylowe. Po przeprowadzeniu reakcji tritylowania estry hydrolizuje się w środowisku zasadowym. Ze względu na drastyczne warunki hydrolizy można spodziewać się racemizacji produktu.

Grupa tritylowa bardzo łatwo ulega odszczepieniu w środowisku kwaśnym. Kilkuminutowe ogrzewanie z 50%-owym kwasem octowym wystarcza do całkowitego uwolnienia grupy aminowej. W tych warunkach nie odszczepia się żadna z omawianych w tym rozdziale grup osłaniających grupę aminową.

Zastosowanie grupy tritylowej do osłaniania grupy hydroksylowej omówione jest w podrozdz. 15.2.

15.3.1. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą benzyloksykarbonylową

W 25 cm^3, ochłodzonego do temperatury około 5°C, roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 4 mol/dm^3 (0,1 mola) rozpuszcza się 0,1 mola cząsteczek aminokwasu. Do otrzymanego roztworu, chłodzonego mieszaniną oziębiającą, dodaje się, intensywnie mieszając, w pięciu porcjach, na przemian, 30 cm^3 roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 4 mol/dm^3 (0,12 mola) oraz 18,7 g (0,11 mola) chlorku benzyloksykarbonylowego w ciągu 30 min. Należy bacznie zwracać uwagę, by utrzymać odczyn alkaliczny mieszaniny. W razie potrzeby ilość dodanego wodorotlenku sodowego należy zwiększyć. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ekstrahuje się kilkakrotnie niewielkimi porcjami eteru. Frakcję wodną oziębia się mieszaniną chłodzącą i zakwasza roztworem kwasu solnego o stężeniu 6 mol/dm^3. Krystaliczny produkt odsącza się, suszy i krystalizuje w jed-

nym z następujących układów: chloroform–eter naftowy, octan etylu–eter naftowy lub eter dietylowy–eter naftowy. Pochodne D- i L-leucyny oraz izoleucyny, które są olejami, po wytrąceniu za pomocą kwasu solnego ekstrahuje się eterem, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i po oddestylowaniu rozpuszczalnika stosuje do syntezy. Podobnie w przypadku fenyloalaniny, której pochodna wytrącona w podany powyżej sposób jest w znacznym stopniu zanieczyszczona solą sodową, zaleca się ekstrakcję produktu eterem. Ekstrakt eterowy przemywa się kilkakrotnie roztworem kwasu solnego o stężeniu 6 mol/dm^3 a następnie wodą. Po osuszeniu ekstraktu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się produkt pozbawiony soli. Wydajność w granicach od 70 do 85%. Dane fizyczne karbobenzoksylowych (benzyloksykarbonylowych) pochodnych aminokwasów zestawione są w tab. 15.2.

Tabela 15.2

Benzyloksykarbonylowe pochodne aminokwasów

Benzyloksykarbonylo-L-aminokwas (Z-L-aminokwas)	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Temp. [°C]	Rozpuszczalnik
Z-L-alanina	87	−13,9	27	CH_3COOH ($c = 2$)
Z-D,L-alanina	114–115			—
Z-L-asparagina	163–165	+7,6	18	CH_3COOH ($c = 1,6$)
N,S-di-Z-cysteina	97–98	−32,4	20	CH_3COOH ($c = 8,5$)
Z-L-glutamina	135	+5,8	20	etanol ($c = 2$)
Z-glicyna	120			—
Z-L-fenyloalanina	88–89	+5,1	20	etanol ($c = 2$)
Kwas Z-L-asparaginowy	116	+9,6	18	CH_3COOH ($c = 7,1$)
Kwas Z-L-glutaminowy	120–121	−7,1	19	CH_3COOH ($c = 8$)
Z-L-metionina	68–69	−31,6	21	metanol ($c = 1$)
Z-D,L-prolina	74–75			—
Z-L-prolina	76–77	−61,7	20	CH_3COOH ($c = 5,3$)
Z-L-seryna	121	+5,6	32	CH_3COOH ($c = 6$)
Z-L-treonina	103–104	−5,5	28	CH_3COOH ($c = 4$)
Z-L-walina	66–67	+4,0	20	etanol ($c = 2$)

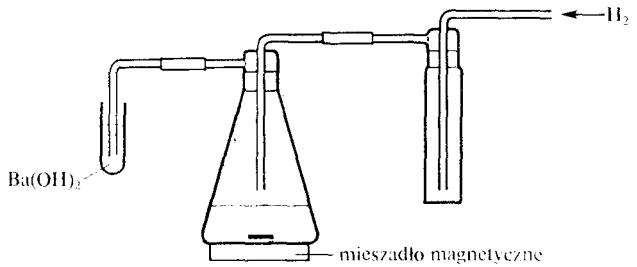
15.3.2. Usuwanie zabezpieczającej grupy benzyloksykarbonylowej przez katalityczne uwodornianie

W kolbie stożkowej (rys. 15.1) umieszcza się 1 g palladu osadzonego na węglu (10% Pd/C), a następnie wprowadza 0,01–0,02 mola cząsteczek benzyloksykarbonylowej pochodnej peptydu w metanolu z dodatkiem kilku kropli kwasu octowego i spłukuje ścianki czystym metanolem tak, by cała porcja katalizatora znalazła się pod powierzchnią cieczy. W szyjce kolby umieszcza się nasadkę do wprowadzenia gazu (dłuższe ramię nasadki nie sięga powierzchni cieczy). Wprowadza się umiarkowany strumień wodoru nie uruchamiając mieszadła.

Uwaga! Ze względu na niebezpieczeństwo wybuchu mieszaniny wodoru z powietrzem, zaleca się uprzednie usunięcie powietrza za pomocą strumienia azotu lub innego gazu obojętnego. Jeśli azot *nie* został użyty, mieszadło uruchamia się po 5 min (*nie* wcześniej!) od rozpoczęcia przepuszczania strumienia wodoru. Należy zwrócić uwagę, by uchodzący

wodór był odprowadzany w miejsce oddalone od płomienia lub iskrzących urządzeń elektrycznych.

Po rozpoczęciu mieszania, co 30 min kontroluje się przebieg reakcji wprowadzając gazy do roztworu wodorotlenku barowego. Po ustaniu wydzielania dwutlenku węgla odsącza się katalizator. Należy zwrócić uwagę, by razem z katalizatorem nie oddzielić produktu, który często wytrąca się w trakcie reakcji. W tym celu katalizator przemywa się gorącą wodą. Z ekstraktu wodnego po zmieszaniu z alkoholem wypadają kryształy produktu. Jeśli produkt nie wykrystalizuje, połączone przesącze zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje z układu woda–alkohol.



Rys. 15.1. Aparatura do uwodornienia benzyloksykarbonylopeptydów

Jeśli redukowanym związkiem jest benzyloksykarbonylowa pochodna estru metylowego lub etylowego peptydu, to przed rozpoczęciem reakcji do mieszaniny dodaje się 1 mol cząsteczek kwasu octowego lub solnego na każdą uwalnianą grupę aminową. Produkty otrzymuje się wtedy w postaci octanów lub chlorowodorków. Jeśli redukuje się estry benzylowe, uwalnia się również grupę karboksylową. Przebieg redukcji ugrupowania estrowego nie daje się śledzić przez wykrywanie wydzielanego dwutlenku węgla i dlatego,

Tabela 15.3

Usuwanie grupy benzyloksykarbonylowej przez katalityczne uwodornianie

Substrat	Produkt			
	wzór	$[\alpha]_D$	temp. [°C]	rozpuszczalnik
Z-L-Ala-Gly—OH *1*	H-L-Ala-Gly—OH *2*	+22,6	24	0,5 m HCl
Z-Gly-L-Leu—OH *3*	H-Gly-L-Leu—OH *4*	−36,3	25	woda
Z-L-Ala-L-Tyr—OEt† *5*	H-L-Ala-L-Tyr—OEt · HCl *6*	+6,4	25	woda
Z-L-Phe-Gly—NH_2†† *7*	H-L-Phe-Gly—NH_2 · HOAc *8*	+68,2	23	woda
Z-L-Pro-Gly—OH *9*	H-L-Pro-Gly—OH *10*	−22,5	20	woda

† Do mieszaniny reakcyjnej dodano 1 mol cząsteczek kwasu solnego.
†† Do mieszaniny reakcyjnej dodano 1 mol cząsteczek kwasu octowego.

biorąc pod uwagę mniejszą szybkość redukcji tego ugrupowania, należy przedłużyć czas uwodornienia dwukrotnie w stosunku do czasu usuwania grupy benzyloksykarbonylowej. Przykłady usuwania grupy benzyloksykarbonylowej przez katalityczne uwodornianie przedstawione są w tab. 15.3.

15.3.3. Usuwanie zabezpieczającej grupy benzyloksykarbonyiowej działaniem bromowodoru

Do 0,01 mola cząsteczek N-benzyloksykarbonylowej pochodnej peptydu dodaje się niewielką ilość bezwodnego kwasu octowego i po zwilżeniu całej masy dodaje się 10 g kwasu octowego nasyconego bromowodorem (35% HBr/CH_3COOH). Naczynie zabezpiecza się rurką z chlorkiem wapnia i odstawia na okres od 15 min do 1 h. Gdy dwutlenek węgla przestanie wydzielać się z roztworu, dodaje się 100 cm^3 suchego eteru. Po kilkugodzinnym chłodzeniu w lodówce odsącza się wydzielony bromowodorek i przemywa suchym eterem. Sączenie prowadzi się w ten sposób, by osad na lejku znajdował się pod powierzchnią rozpuszczalnika. Produkt wysuszony w eksykatorze próżniowym jest wystarczająco czysty, by stosować go do syntezy. Przykłady usuwania zabezpieczającej grupy benzyloksykarbonylowej działaniem bromowodoru podaje tab. 15.4.

Tabela 15.4

Usuwanie grupy benzyloksykarbonylowej za pomocą bromowodoru w kwasie octowym

Substrat	Produkt				
	wzór	t. t. [°C]	$[\alpha]_D$	temp. [°C]	rozpuszczalnik
Z-L-Val-L-Tyr—OMe *1*	H-L-Val-L-Tyr—OMe·HBr *2*	208–209	+31,0	23	metanol (c = 1)
Z-L-Lys-L-Tyr—NH_2 *3*	H-L-Lys-L-Tyr—NH_2·HBr *4*	—	+17,3	18	woda (c = 2)

15.3.4. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą *tert*-butyloksykarbonylową

Przygotowanie azydku. 100 g hydrazydu *tert*-butyloksykarbonylowego rozpuszcza się w 88 g lodowatego kwasu octowego i 125 cm^3 wody. Otrzymany roztwór chłodzi się w łaźni z lodem i, intensywnie mieszając, dodaje roztwór 57,4 g azotynu sodowego w 80 cm^3 wody. Dodawanie azotynu powinno trwać 50–60 min, a temperatura winna być utrzymywana w granicach od 9 do 13°C. Mieszanie kontynuuje się jeszcze 30 min, a następnie dodaje 125 cm^3 wody. Oddziela się warstwę organiczną, a roztwór wodny ekstrahuje kilkakrotnie (po 50 cm^3) eterem. Połączone warstwy organiczne przemywa się trzykrotnie (po 50 cm^3) wodą i trzykrotnie (po 50 cm^3) roztworem węglanu sodowego o stężeniu 1 mol/dm^3. Roztwór eterowy suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość

nadaje się do dalszej reakcji. Otrzymuje się 89–94 g azydku *tert*-butyloksykarbonylowego (t. wrz. 73–76°C/93,1 hPa) w postaci jasnożółtej cieczy.

Uwaga! W trakcie destylacji należy zachować ostrożność. W niektórych laboratoriach miały miejsce przypadki wybuchu podczas destylacji. W innych natomiast wybuchów nie odnotowano, mimo iż destylację prowadzono kilkaset razy. Azydek *tert*-butyloksykarbonylowy jest substancją toksyczną. Zatrucie wywołuje objawy zbliżone do przeziębienia.

Grupę tert-butylokarbonylową wprowadza się stosując następujące metody:

Metoda A. Do mieszaniny 0,06 mola cząsteczek aminokwasu, 0,12 mola cząsteczek tlenku magnezowego (4,8 g) w 120 cm^3 wody dodaje się, mieszając, roztwór 0,12 mola cząsteczek surowego azydku *tert*-butyloksykarbonylowego (1,4 g) w 150 cm^3 dioksanu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 48 h. Dioksan oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, zawiesinę sączy, a przesącz ekstrahuje octanem etylu. Warstwę wodną ochładza się do temp. 0°C, wysyca chlorkiem sodowym i zakwasza stałym kwasem cytrynowym. Roztwór ekstrahuje się 8–10 razy (po 100 cm^3) octanem etylu. Połączone ekstrakty przemywa się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostały olej krystalizuje samorzutnie, względnie po zadaniu eterem naftowym. Dla większości aminokwasów wydajność od 60 do 75%.

Metoda B. [21]. W 15 cm^3 wody rozpuszcza się 4,2 cm^3 trietyloaminy, a następnie 10 mmoli cząsteczek aminokwasu. Do otrzymanego roztworu dodaje się 1,7 cm^3 azydku *tert*-butyloksykarbonylowego w 15 cm^3 dioksanu. Dodanie dioksanowego roztworu azydku powoduje wytrącenie soli trietyloamoniowej aminokwasu. Roztwór miesza się aż do zaniku osadu, co trwa na ogół od 2 do 12 h. Oddestylowuje się dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały roztwór wodny ekstrahuje dwukrotnie eterem. Produkt wytrąca się dodając roztwór kwasu solnego o stężeniu 1 mol/dm^3. Produkt odsącza się albo ekstrahuje octanem etylu, suszy bezwodnym siarczanem magnezowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. *tert*-Butyloksykarbonylowe pochodne aminokwasów otrzymuje się z wydajnością około 90%. Reakcja z asparaginą przebiega wolniej (40 h) i z niższą wydajnością (69%). Dane fizyczne *tert*-butyloksykarbonylowych pochodnych aminokwasów zestawione są w tab. 15.5.

Tabela 15.5

***tert*-Butyloksykarbonylowe pochodne aminokwasów**

tert-Butyloksykarbonyloaminokwas (Boc-aminokwas)	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Temp. [°C]	Rozpuszczalnik
Boc-L-alanina	81–83	−25,0	22	CH_3COOH ($c = 1$)
Boc-L-asparagina	180	−7,6	28	CH_3COOH ($c = 1$)
Boc-L-glutamina	114–118	−3,0	25	etanol ($c = 1$)
Boc-glicyna	88–89			—
Boc-fenyloalanina	84–86	−3,6	25	CH_3COOH ($c = 5$)
Boc-L-leucyna (hydrat)	67–72	−24,0	25	CH_3COOH ($c = 2$)
Boc-L-prolina	136–137	−60,2	25	CH_3COOH ($c = 2$)
Boc-L-treonina	76–80	−2,5	25	metanol ($c = 1$)
Boc-L-tyrozyna	136–138	+3,9	25	CH_3COOH ($c = 2$)
Boc-L-walina	80	−6,9	28	CH_3COOH ($c = 2$)

15.3.5. Usuwanie zabezpieczającej grupy *tert*-butyloksykarbonylowej

10 mmoli cząsteczek *tert*-butyloksykarbonylopeptydu (względnie jego estru lub amidu) rozpuszcza się w 20 cm^3 kwasu trifluorooctowego i pozostawia w temperaturze pokojowej na 1 h. Kwas oddestylowuje się, a produkt przemywa eterem. Pozostaje 90–95% surowego trifluorooctanu peptydu (względnie jego estru lub amidu).

15.3.6. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą ftaloilową przez stapianie z bezwodnikiem kwasu ftalowego

0,05 mola cząsteczek aminokwasu miesza się z dokładnie utartym bezwodnikiem kwasu ftalowego (0,05 mola cząsteczek) i ogrzewa na łaźni olejowej w temp. 145–150°C w ciągu 30 min, mieszając (za pomocą łopatki) od czasu do czasu. Po ochłodzeniu zakrzepłą masę rozpuszcza się w alkoholu etylowym lub metylowym i po przesączeniu dodaje wodę do uzyskania trwałego zmętnienia, i pozostawia do krystalizacji. Wydajność około 90%. Dane fizyczne ftaloilowych pochodnych aminokwasów zestawione są w tab. 15.6.

Tabela 15.6

Ftaloilowe pochodne aminokwasów

Ftaloiloaminokwas (Pht-aminokwas)	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Rozpuszczalnik
Pht-L-alanina	150–151	−17,8	etanol (c = 10)
Pht-L-fenyloalanina	183–185	−212,0	etanol (c = 2)
Pht-D-fenyloglicyna	194–196	+51,5	aceton (c = 2)
Pht-glicyna	192–194		—
Pht-L-leucyna	118–119	−24,0	etanol (c = 3)
Pht-L-metionina	124	−75,5	dimetyloformamid (c = 5)
Pht-L-treonina	143–144	−36,7	etanol (c = 1,6)
Pht-L-walina	114–115	−68,5	etanol (c = 1,6)

15.3.7. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą ftaloilową przez ogrzewanie z bezwodnikiem kwasu ftalowego w dioksanie

Do roztworu 0,03 mola cząsteczek bezwodnika ftalowego (4,54 g) w 25 cm^3 suchego dioksanu dodaje się 0,025 mola cząsteczek treoniny (3,04 g) i ogrzewa, mieszając, do temp. 105°C. Po 5 h ogrzewania odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny aceton–woda. Otrzymuje się ftaloilo-L-treoninę o t.t. 143–144°C, $[\alpha]_D = -36,7°$ (c = 3, etanol); wydajność 95% (6,0 g).

W analogiczny sposób otrzymuje się ftaloilo-L-serynę.

15.3.8. Zabezpieczanie grupy aminowej przez ftaloilowanie N-karboetoksyftalimidem

Otrzymywanie N-karboetoksyftalimidu. Do 250 cm^3 suchego, świeżo przedestylowanego dimetyloformamidu dodaje się 92,5 g ftalimidku potasowego. Mieszaninę ochładza się do temp. 5°C i dodaje 50 cm^3 świeżo przedestylowanego chloromrówczanu etylu. W trakcie dodawania chloromrówczanu temperatura nie powinna przekraczać 40°C. Mieszaninę pozostawia się na 1 h w temperaturze pokojowej, a następnie, intensywnie mieszając, wlewa do 2 dm^3 wody. Odsącza się krystaliczny N-karboetoksyftalimid, przemywa wodą i suszy w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5. Surowy N-karboetoksyftalimid otrzymuje się z wydajnością około 80%. Produkt ten ogrzewa się we wrzącym benzenie, odsącza nierozpuszczalną pozostałość, a z przesączu wytrąca się czysty N-karboetoksyftalimid (t.t. 80°C) przez dodanie eteru naftowego.

Ftaloilowanie aminokwasów posiadających jedną grupę aminową. W 30 cm^3 wody rozpuszcza się 0,02 mola cząsteczek aminokwasu i 5,75 g dziesięciowodnego węglanu sodowego, po czym dodaje 4, 5 g N-karboetoksyftalimidu i miesza aż do momentu, kiedy praktycznie cała ilość tego związku przejdzie do roztworu (trwa to ok. 15 min). Roztwór przesącza się i zakwasza roztworem kwasu solnego o stężeniu 6 mol/dm^3. Wytrąconą ftaloilową pochodną aminokwasu rozpuszcza się ogrzewając, a następnie pozostawia do powolnej krystalizacji. Wydajność od 85 do 95%. Dane fizyczne ftaloiloaminokwasów zestawione są w tab. 15.6.

Ftaloilowanie L-*lizyny w obecności jonów miedziowych.* 3,65 g monochlorowodorku L-lizyny w małej ilości wody dodaje się do roztworu zawierającego 0,04 mola cząsteczek siarczanu miedziowego w 35 cm^3 wody. Obserwuje się natychmiastowe utworzenie ciemnoniebieskiego kompleksu. Dodaje się następnie 2 g wodorowęglanu sodowego (0,02 mola) oraz 5 g N-karboetoksyftalimidu. Po upływie 30 min odsącza się wytrąconą sól miedziową, przemywa kolejno wodą, alkoholem metylowym i eterem. Po wysuszeniu w eksykatorze próżniowym nad kwasem siarkowym, sól rozciera się w moździerzu, zadaje 20 cm^3 wody i dodaje stężonego kwasu solnego aż do uzyskania klarownego roztworu. Do tego roztworu wprowadza się strumień siarkowodoru, mieszając, w temperaturze około 50°C. Wytrącanie siarczku miedziowego, przy wolnym strumieniu siarkowodoru, trwa około 4 h. Sączy się przez warstwę celitu (Hyflo Super), a do przesączu wprowadza się strumień chlorowodoru. Roztwór wysycony chlorowodorem pozostawia się na noc w temp. 0°C. Wytrącony osad odsącza się i suszy. Chlorowodorek N^{ω}-ftaloilo-L-lizyny (t.t. 212°C) otrzymuje się z wydajnością 85% (5 g). Przez dodanie wodorowęglanu sodowego do wodnego roztworu chlorowodorku można otrzymać N^{ω}-ftaloilo-L-lizynę o t.t. 232°C.

W analogiczny sposób można otrzymać N^{δ}-ftaloilo-L-ornitynę (monohydrat) o t.t. 220–221°C.

15.3.9. Usuwanie grupy ftaloilowej

Ftaloilopeptyd rozpuszcza się w alkoholu etylowym, zadaje równomolową ilością hydratu hydrazyny i pozostawia w temperaturze pokojowej. Po upływie 3 h roztwór zakwasza się kwasem octowym i odsącza wytrącony ftaloilohydrazyd. Z przesączu po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się peptyd z wolną grupą aminową; wydajność powyżej 90%.

15.3.10. Zabezpieczanie grupy aminowej grupą tritylową

Tritylowanie estru benzylowego. Do zawiesiny 0,01 mola cząsteczek soli (chlorowodorek, *p*-toluenosulfonian) estru benzylowego aminokwasu w 15 cm^3 suchego chloroformu dodaje się 0,022 mola cząsteczek trietyloaminy (2,2 g), a następnie 0,01 mola cząsteczek trifenylochlorometanu (2,8 g). Mieszaninę pozostawia się na 6 h w temperaturze pokojowej, przemywa dwukrotnie wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość krystalizuje z metanolu (tab. 15.7).

Tabela 15.7

Tritylowe pochodne estrów benzylowych aminokwasów

Tritylowa pochodna estru benzylowego aminokwasu	T. t. [°C]	Wydajność [%]
Glicyny	70	80
L-Leucyny	100–101	80
L-Fenyloalaniny	olej	75

Otrzymywanie trityloaminokwasu poprzez uwodornianie estru benzylowego trityloaminokwasu. 0,1 mola cząsteczek estru benzylowego trityloaminokwasu rozpuszcza się w metanolu lub octanie etylu i nasyca wodorem w obecności 0,5 g świeżo przygotowanej czerni palladowej. Po upływie 30–45 min przerywa się dopływ wodoru (zużywa się ok. 250 cm^3 wodoru), roztwór odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w bezwodnym eterze, odsącza ślady aminokwasu i do przesączu dodaje dietyloaminę, do wytrącenia soli dietyloamoniowej trityloaminokwasu (tab. 15.8).

Tabela 15.8

Sole dietyloamoniowe trityloaminokwasów

Sól dietyloamoniowa trityloaminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$ metanol ($c = 5$)	Wydajność [%]
Glicyny	132	—	80
L-Leucyny	154	+3,0	75
L-Fenyloalaniny	150	+12,5	70

15.3.11. Usuwanie grupy tritylowej

Do 5 cm^3 50%-owego kwasu octowego dodaje się 5 mmoli cząsteczek trityloaminokwasu lub tritylopeptydu i ogrzewa na łaźni wodnej 1–2 min. Następuje rozpuszczenie tritylowej pochodnej, a następnie wytrącenie trifenylokarbinolu. Po dodaniu 20 cm^3 etanolu odsącza się osad trifenylokarbinolu, a przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Po dodaniu etanolu krystalizuje aminokwas lub peptyd. Wydajność powyżej 90%.

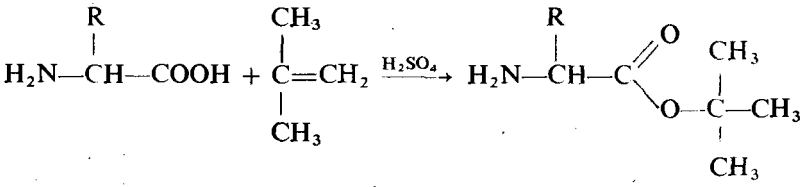
15.4. ZABEZPIECZANIE GRUPY KARBOKSYLOWEJ W AMINOKWASACH

Najczęściej stosowana metoda zabezpieczania grupy karboksylowej w aminokwasach polega na przeprowadzeniu kwasu w ester metylowy lub etylowy. Estryfikację prowadzi się w odpowiednim alkoholu wysyconym chlorowodorem [22]. Niekiedy stosuje się procedurę polegającą na działaniu na aminokwas uprzednio przygotowanej mieszaniny chlorku tionylu i zimnego alkoholu [23]. Ten drugi sposób jest prostszy w wykonaniu, ale niekiedy powstają trudności przy wydzielaniu czystego produktu. Po przeprowadzeniu odpowiednich reakcji z udziałem chronionego aminokwasu można powrócić do grupy karboksylowej, hydrolizując ester w środowisku kwasowym lub zasadowym. Estry są również dogodnymi substratami do otrzymywania hydrazydów stosowanych do łączenia segmentów peptydowych metodą azydkową (patrz podrozdz. 17.3).

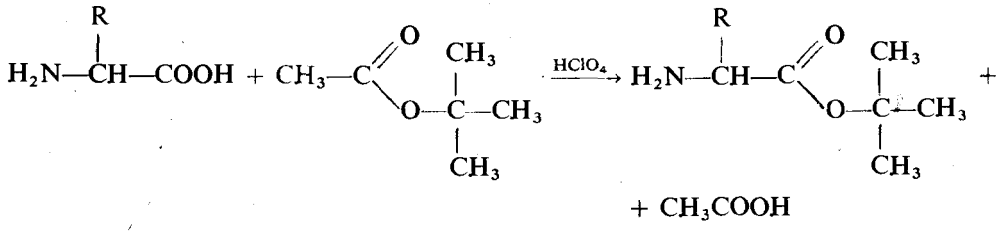
Szerokie zastosowanie do osłaniania grupy karboksylowej znalazły również estry benzylowe i *tert*-butyłowe. Estry te można przeprowadzić w odpowiednie kwasy, w odmiennych jednak warunkach niż estry metylowe i etylowe. Estry benzylowe można przeprowadzić w kwasy przez katalityczne uwodornianie. Estry *tert*-butylowe bardzo łatwo przechodzą w kwasy — traktowane chlorowodorem w rozpuszczalnikach organicznych lub rozpuszczone w kwasie trifluorooctowym, w temperaturze pokojowej. Estry *tert*-butylowe są trwałe w środowisku zasadowym, nie ulegają działaniu czynników nukleofilowych, takich jak amoniak i hydrazyna. Nie ulegają również reakcji w czasie katalitycznego uwodorniania.

Estry benzylowe otrzymuje się przez estryfikację w obecności chlorowodoru lub kwasu *p*-toluenosulfonowego jako katalizatora. Użycie tego ostatniego daje w większości przypadków lepsze rezultaty [24].

Estry *tert*-butylowe otrzymuje się przez addycję aminokwasu do izobutylenu w obecności kwasu siarkowego jako katalizatora [25]:

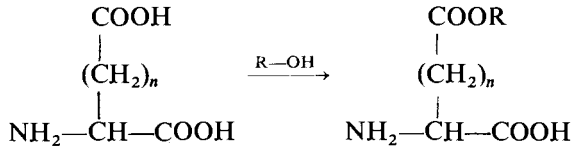


Inną dogodną metodą otrzymywania estrów *tert*-butylowych jest transestryfikacja pomiędzy aminokwasem a octanem *tert*-butylu w obecności kwasu nadchlorowego [26, 27]:

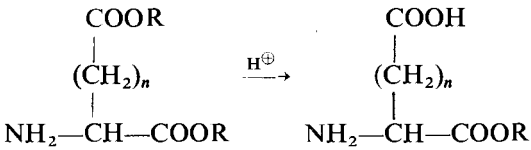


W aminokwasach dikarboksylowych można zestryfikować obie grupy karboksylowe, albo selektywnie tylko jedną z nich. Estryfikacja grupy karboksylowej związanej z atomem węgla α zachodzi wolniej i dlatego przy zachowaniu odpowiednich warunków możli-

we jest otrzymanie czystego monoestru **15.4.2** i **15.4.4.**



Estry, których grupa karboksylowa związana z atomem węgla α jest zestryfikowana, otrzymuje się na drodze selektywnej hydrolizy diestru **15.4.8.**



Ze względu na możliwość samokondensacji wolnych estrów etylowych, metylowych i benzylowych przechowuje się je w postaci soli z kwasami mineralnymi lub organicznymi. Estry *tert*-butylowe samokondensacji nie ulegają i mogą być przechowywane w postaci wolnej. Sole estrów często używane są do syntezy. W takich przypadkach kwas jest wiązany przez aminę trzeciorzędową (trietyloaminę, N-metylomorfolinę itp.), dodaną tuż przed reakcją przebiegającą z udziałem estru.

Sole estrów można przeprowadzać w wolne estry przez zadanie węglanem potasowym w roztworze wodnym. Ekstrakcja octanem etylu, a następnie destylacja pod zmniejszonym ciśnieniem daje czyste estry, które winny być użyte natychmiast do reakcji.

15.4.1. Otrzymywanie chlorowodorków estrów metylowych i etylowych aminokwasów

Do 150–200 cm^3 absolutnego aldehydu etylowego dodaje się 10–15 g aminokwasu i przez otrzymaną mieszaninę przepuszcza się silny strumień gazowego chlorowodoru. Obserwuje się ogrzewanie mieszaniny i powolne rozpuszczanie aminokwasu. Gdy cała ilość aminokwasu przejdzie do roztworu, ochładza się roztwór w łaźni z lodem, a przepuszczanie chlorowodoru kontynuuje przez dalsze 3 h. Silnie kwaśny roztwór, zabezpieczony przed wilgocią za pomocą rurki z chlorkiem wapnia, pozostawia się na kilka godzin w temperaturze pokojowej, a następnie na noc w lodówce. Jeśli chlorowodorek estru wykrystalizuje, odsącza się go, przemywa kolejno zimnym etanolem i eterem, suszy w eksykatorze próżniowym nad stałym wodorotlenkiem potasowym i krystalizuje z alkoholu etylowego. Jeśli mimo stania w lodówce z roztworu nie wypada krystaliczny produkt, odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałości dodaje 50–100 cm^3 absolutnego alkoholu etylowego i ponownie odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozciera się z suchym eterem, a następnie przemywa kilkakrotnie niewielkimi porcjami suchego eteru. Po wysuszeniu w eksykatorze próżniowym nad wodorotlenkiem potasowym produkt krystalizuje się z etanolu. Dane fizyczne chlorowodorków estrów etylowych aminokwasów przedstawione są w tab. 15.9.

W analogiczny sposób można otrzymać chlorowodorki estrów metylowych aminokwasów, stosując alkohol metylowy zamiast alkoholu etylowego. Dane fizyczne chlorowodorków estrów metylowych aminokwasów przedstawione są w tab. 15.10.

Tabela 15.9

Chlorowodorki estrów etylowych aminokwasów

Chlorowodorek estru etylowego aminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Rozpuszczalnik
L-Alaniny	76	−11,4	5 m HCl ($c = 2$)
L-Fenyloalaniny	—	−7,6	woda ($c = 3$)
Glicyny	144		—
Kwasu L-asparaginowego (diestru)	109–110	+8,1	woda ($c = 1$)
Kwasu L-glutaminowego (diestru)	113–114	+22,4	woda ($c = 4$)
L-Leucyny	134	+18,4	etanol ($c = 5$)
L-Metioniny	81–82	+18,7	etanol ($c = 2$)
L-Seryny	130–131	−4,8	woda ($c = 2$)
L-Tyrozyny	166		—
L-Waliny	102–104	+6,7	woda ($c = 2$)

Tabela 15.10

Chlorowodorki estrów metylowych aminokwasów

Chlorowodorek estru metylowego aminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Rozpuszczalnik
L-Argininy	195	+17,2	woda ($c = 5$)
L-Alaniny	109–111	+6,5	metanol ($c = 5$)
Glicyny	175		—
L-Izoleucyny	100–101	+26,6	woda ($c = 2$)
L-Leucyny	150–151	−13,4	woda ($c = 5$)
L-Cysteiny	140	−2,9	metanol ($c = 10$)
L-Cystyny (diestru)	173	−38,4	metanol ($c = 4$)
L-Fenyloalaniny	159–161	−4,6	woda ($c = 5$)
L-Metioniny	150	+26,8	woda ($c = 5$)
L-Proliny	—	−40,1	woda ($c = 0,5$)
L-Seryny	165–166	+0,9	woda ($c = 6$)
L-Tyrozyny	190	+74,3	pirydyna ($c = 3$)
L-Waliny	170	+15,5	woda ($c = 2$)

Chlorowodorki estrów aminokwasów można przeprowadzić w wolne estry przez zadanie węglanem potasowym w roztworze wodnym. Ester estrahuje się octanem etylu lub eterem, ekstrakt suszy i po odparowaniu rozpuszczalnika destyluje w jak najniższej temperaturze pod ciśnieniem 13–130 Pa. Otrzymuje się ciecze, które natychmiast używa się do reakcji. Estry L-tyrozyny są krystaliczne (ester etylowy L-tyrozyny o t.t. 108–109°C, ester metylowy L-tyrozyny o t.t. 135°C) i można je przechowywać w temperaturze pokojowej.

15.4.2. Otrzymywanie γ-estru metylowego kwasu L-glutaminowego [28]

Do 0,2 mola cząsteczek kwasu sulfosalicylowego (45 g) rozpuszczonego w 150 cm^3 bezwodnego metanolu dodaje się 0,12 mola cząsteczek kwasu L-glutaminowego (18 g) i pozostawia na noc. Dodaje się 50 cm^3 trietyloaminy, po trzech godzinach odsącza się ester

i przemywa metanolem. Sól trietyloaminy pozostaje w roztworze. Otrzymuje się γ-ester metylowy kwasu L-glutaminowego o t.t. 173-175°C; wydajność 75–90%.

γ-Ester metylowy kwasu L-glutaminowego można również otrzymać stosując jako katalizator kwas *p*-toluenosulfonowy, posługując się procedurą podaną wyżej. Wydajność jest jednak gorsza (ok. 50%).

15.4.3. Otrzymywanie chlorowodorku γ-estru metylowego kwasu L-glutaminowego [29]

Do 140 cm^3 bezwodnego metanolu, oziębionego do temp. −10°C, dodaje się 20 cm^3 chlorku tionylu, a następnie 30 g kwasu L-glutaminowego. Mieszaninę pozostawia się na 20 min w temperaturze pokojowej i dodaje 400 cm^3 eteru dietylowego. Kryształy odsącza się i suszy nad wodorotlenkiem potasowym. Chlorowodorek γ-estru metylowego kwasu L-glutaminowego otrzymuje się z wydajnością 60% (24 g); t.t. 161°C.

15.4.4. Otrzymywanie chlorowodorku β-estru metylowego kwasu L-asparaginowego [30]

Do 208 cm^3 metanolu, ochłodzonego do temp. −10°C, dodaje się 31 cm^3 chlorku tionylu i 40 g kwasu L-asparaginowego. W czasie powolnego ogrzewania do temperatury pokojowej otrzymuje się klarowny roztwór. Po 25 minutach stania w temperaturze pokojowej dodaje się 600 cm^3 absolutnego eteru dietylowego. Po ochłodzeniu wytrąca się krystaliczny osad. Kryształy odsącza się natychmiast i przemywa absolutnym eterem. Otrzymuje się chlorowodorek β-estru metylowego kwasu L-asparaginowego o t.t. 187–190°C; wydajność 78% (43,0 g). Dalsza krystalizacja daje produkt o t.t. 191–193°C, $[\alpha]_D = +21{,}4°$ ($c = 1$, etanol–woda 1:3).

15.4.5. Otrzymywanie *p*-toluenosulfonianu estru benzylowego aminokwasu

W kolbie okrągłodennej, zaopatrzonej w nasadkę azeotropową, ogrzewa się do wrzenia mieszaninę 0,25 mola cząsteczek aminokwasu, 0,255 mola cząsteczek monohydratu kwasu *p*-toluenosulfonowego (48,5 g), 100 cm^3 alkoholu benzylowego oraz 50–100 cm^3 benzenu (objętość benzenu winna być większa niż pojemność ramienia odpływowego nasadki). Ogrzewanie prowadzi się aż do momentu, kiedy w ramieniu nasadki przestaną gromadzić się nowe porcje wody. Skraplającą się wodę usuwa się co pewien czas. Mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje 500 cm^3 eteru. Po kilku godzinach przechowywania w lodówce odsącza się *p*-toluenosulfonian estru benzylowego aminokwasu. Kryształy przemywa się eterem i rekrystalizuje z układu metanol–eter. *p*-Toluenosulfoniany estrów benzylowych aminokwasów otrzymuje się z wydajnością 75–95%. Dane fizyczne *p*-toluenosulfonianów estrów benzylowych aminokwasów zestawione są w tab. 15.11.

Tabela 15.11

p-Toluenosulfoniany estrów benzylowych aminokwasów

p-Toluenosulfonian estru benzylowego aminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Rozpuszczalnik
L-Alaniny	114	−6,8	woda ($c = 2$)
L-Fenyloalaniny	171–172	−7,2	metanol ($c = 2$)
Glicyny	132–134		—
Kwasu L-asparaginowego (diester)	158–160	+1,0	metanol ($c = 2$)
Kwasu L-glutaminowego (diester)	144–145	+7,6	metanol ($c = 2$)
L-Leucyny	159–160	−1,7	metanol ($c = 2$)
L-Tyrozyny	179–181	−12,2	metanol ($c = 2$)
L-Waliny	158–160	+1,2	metanol ($c = 2$)

15.4.6. Otrzymywanie chlorowodorku estru benzylowego aminokwasu [31]

W 200 cm^3 chloroformu przygotowuje się zawiesinę 0,2 mola cząsteczek *p*-toluenosulfonianu estru benzylowego aminokwasu, ochładza do temp. 0–5°C i dodaje powoli, mieszając, 0,2 mola cząsteczek trietyloaminy (20 g). Dodaje się 800 cm^3 absolutnego eteru i po 15 min odsącza wytrącony *p*-toluenosulfonian trietyloaminy. Przesącz zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w eterze absolutnym, a przez otrzymany roztwór przepuszcza strumień suchego chlorowodoru. Chlorowodorek estru benzylowego aminokwasu otrzymuje się z wydajnością około 70%. Dane fizyczne chlorowodorków estrów benzylowych aminokwasów zestawione są w tab. 15.12.

Tabela 15.12

Chlorowodorki estrów benzylowych aminokwasów

Chlorowodorek estru benzylowego aminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Rozpuszczalnik
L-Alaniny	140	−10,9	0,1m HCl ($c = 2$)
L-Fenyloalaniny	203	−22,5	0,25m HCl ($c = 1$)
Glicyny	139		—
Kwasu L-asparaginowego (diestru)	123–124	−2,0	chloroform ($c = 2$)
Kwasu L-glutaminowego (diestru)	100–102	+9,4	0,1m HCl ($c = 1,5$)
L-Leucyny	129	−8,0	0,1m HCl ($c = 2$)
L-Tyrozyny	205	−23,3	0,1m HCl ($c = 1$)

15.4.7. Otrzymywanie chlorowodorku L-glutaminianu dibenzylu [32]

Zawiesinę 10 g kwasu glutaminowego (0,068 mola) w 150 cm^3 alkoholu benzylowego ogrzewa się do temp. 55°C i, mieszając, wprowadza suchy chlorowodór w ciągu 1 h. Temperatura mieszaniny wzrasta. Dodaje się 100 cm^3 suchego benzenu i roztwór zatęża pod

zmniejszonym ciśnieniem, utrzymując temperaturę łaźni około 40°C. Pozostałość ogrzewa się jeszcze w ciągu 1 h na łaźni o temp. 85°C, utrzymując ciśnienie w granicach 13,30–20 hPa. Wprowadza się ponownie strumień suchego chlorowodoru w ciągu 1 h, jak podano wyżej. Odsącza się niewielkie ilości chlorowodorku kwasu glutaminowego (ok. 2 g), dodaje benzen i postępuje jak podano wyżej. Suchy chlorowodór wprowadza się po raz trzeci. Po odparowaniu około połowy alkoholu benzylowego pod zmniejszonym ciśnieniem na wrzącej łaźni, chlorowodorek diestru kwasu L-glutaminowego wytrąca się eterem (400 cm^3) i rekrystalizuje z mieszaniny metanol–eter. Chlorowodorek L-glutaminianu dibenzylu otrzymuje się z wydajnością 61% (15 g); t.t. 100–102°C, $[\alpha]_D = +9{,}4°$ (c = = 1,5; 0,1 m HCl).

15.4.8. Otrzymywanie α-estru benzylowego kwasu L-glutaminowego [32]

10 g chlorowodorku estru dibenzylowego kwasu L-glutaminowego rozpuszcza się w 100 cm^3 kwasu octowego. Do tego roztworu dodaje się 10 cm^3 (0,12 mola) roztworu jodowodoru (c.wł. 1,7) i pozostawia na 6 h w temp. 50°C. Dodaje się 50 cm^3 benzenu, a następnie zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Czynność tę powtarza się trzykrotnie. Pozostałość zadaje się 60 cm^3 ochłodzonego do temp. −10°C etanolu zawierającego 7 cm^3 (0,029 mola) tri-*n*-butyloaminy. Mieszaninę pozostawia się na noc w lodówce, odsącza wydzielone kryształy i przemywa obficie etanolem i eterem. Otrzymuje się 5,7 g surowego, zabarwionego produktu. Produkt ten rozpuszcza się w 11 cm^3 wody zawierającej 0,034 mola cząsteczek kwasu solnego, roztwór odbarwia węglem aktywnym i rozcieńcza równą objętością etanolu. Kwas neutralizuje się tri-*n*-butyloaminą, ochładza roztwór do temp. 0°C i po kilku godzinach odsącza kryształy. Otrzymuje się α-ester benzylowy kwasu L-glutaminowego o t.t. 147–148°C, $[\alpha]_D = +12{,}2°$ (c = 3; 0,1 m HCl); wydajność 67% (4,3 g).

15.4.9. Otrzymywanie γ-estru benzylowego kwasu L-glutaminowego [33]

Do mieszaniny 14,7 g kwasu L-glutaminowego i 100 cm^3 alkoholu benzylowego dodaje się jednorazowo 25 cm^3 stężonego kwasu solnego i ogrzewa na łaźni wodnej, intensywnie mieszając, tak długo, aż nastąpi całkowite rozpuszczenie kwasu L-glutaminowego. Zwykle trwa to około 1 h. Ogrzewanie prowadzi się jeszcze 10 min, a następnie ochładza roztwór w łaźni z lodem. Do roztworu dodaje się 800 cm^3 eteru i chłodzi w łaźni z lodem. Po zestaleniu oleju (ok. 2 h) sączy się. Osad rozpuszcza się w 200 cm^3 wody destylowanej i zobojętnia stechiometryczną ilością wodorowęglanu sodowego. Ilość wodorowęglanu oblicza się na podstawie wyniku miareczkowania. Próbkę kwaśnego roztworu (5 cm^3) miareczkuje się roztworem wodorotlenku sodowego o stężeniu 0,1 mol/dm^3 wobec 0,04%-owego alkoholowego roztworu błękitu bromotymolowego (0,4 cm^3) do zmiany zabarwienia na zielononiebieski. Zwykle używa się 45–46 g wodorowęglanu sodowego. (**Uwaga!** Dodawanie wodorowęglanu należy prowadzić stopniowo ze względu na burzliwe wydzielanie

dwutlenku węgla.) Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i małą ilością etanolu. Po wysuszeniu surowy produkt krystalizuje się z wody, używając na każdy gram produktu około 17 cm^3 wody. Otrzymuje się 7 g γ-estru benzylowego kwasu L-glutaminowego o t.t. 171–173°C, $[\alpha]_D = +18{,}7°$ ($c = 7$, kwas octowy).

15.4.10. Otrzymywanie estrów *tert*-butylowych przez addycję aminokwasu do izobutylenu [25]

W naczyniu ciśnieniowym o poj. 500 cm^3 (można zastosować aparat do ciśnieniowego uwodorniania) umieszcza się roztwór 0,013 mola cząsteczek aminokwasu w mieszaninie 25 cm^3 dioksanu i 2,5 cm^3 stężonego kwasu siarkowego, i dodaje 25 cm^3 ciekłego izobutylenu. Mieszaninę wytrząsa się 4 h w temperaturze pokojowej i po ochłodzeniu otwiera. Otrzymany roztwór wlewa się natychmiast do zimnej mieszaniny 200 cm^3 eteru i 125 cm^3 roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 1 mol/dm^3, a warstwę wodną dobrze przemywa eterem. Połączone ekstrakty eterowe suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 25 cm^3 eteru. Krystaliczny chlorowodorek wytrąca się przez przepuszczenie strumienia gazowego chlorowodoru. Rekrystalizuje się z układu aceton-eter lub etanol–eter. Charakterystyka estrów *tert*-butylowych aminokwasów podana jest w tab. 15.13.

Tabela 15.13

Chlorowodorki estrów *tert*-butylowych aminokwasów

Chlorowodorek estru *tert*-butylowego aminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$ etanol ($c = 2$)	Wydajność [%]
L-Proliny	110–112	−30,5	27
L-Izoleucyny	158–160	+30,9	60
L-Leucyny	166–167	+12,4	62
L-Fenyloalaniny	rozkład bez topnienia	+44,2	75
L-Waliny	147–149	+20,5	65

15.4.11. Otrzymywanie estrów *tert*-butylowych przez transestryfikację octanem *tert*-butylu [26, 27]

Do 120 cm^3 octanu *tert*-butylu dodaje się 3 cm^3 (27 mmoli) kwasu nadchlorowego oraz 3,96 g (24 mmoli) D,L-fenyloalaniny. Mieszaninę pozostawia się na 2–3 dni w temperaturze pokojowej, a następnie kilka godzin w temp. 0°C. Krystaliczny nadchloran estru odsącza się i przemywa eterem. Nadchloran estru *tert*-butylowego D,L-fenyloalaniny (t.t. 122°C) otrzymuje się z wydajnością 95%.

Podobnie można otrzymać nadchlorany estrów *tert*-butylowych innych aminokwasów. Wydajność na ogół powyżej 50% z wyjątkiem proliny, dla której wydajność reakcji wynosi mniej niż 20%. Nadchlorany estrów *tert*-butylowych aminokwasów można przeprowadzić bądź w chlorowodorki, bądź w wolne estry.

15.4.12. Uwalnianie grupy karboksylowej w estrach benzylowych i *tert*-butylowych

Uwalnianie grupy karboksylowej w estrach benzylowych prowadzi się jak w **15.3.2.** Uwalnianie grupy karboksylowej w estrach *tert*-butylowych jak w **15.3.5.** Przykłady metod uwalniania grup karboksylowych podaje tab. 15.14.

Tabela 15.14

Uwalnianie grup aminowych i karboksylowych w peptydach

Substrat	Produkt				Metoda uwalniania
	wzór	t. t.	$[\alpha]_D$	rozpuszczalnik	
Z-Phe-Val—OBu^t *1*	H-Phe-Val—OBu^t *2*	66–67	−29	metanol	H_2/Pd
Z-Pro-Leu—OBu^t *3*	H-Pro-Leu—OH *4*	250–251	−79	woda	HBr/CH_3COOH
Z-Val-Val—OBzl *5*	H-Val-Val—OH *6*	250–260	+11	woda	H_2/Pd
Z-Leu-Ala—OBzl *7*	H-Leu-Ala—OH *8*	258–259	+27	woda	H_2/Pd
Boc-Ile-Gly—OMe *9*	H-Ile-Gly—OMe *10*	181–182	+16	CH_3COOH	CF_3COOH
Z-Gly-Gly—Bu^t *11*	Z-Gly-Gly—OH *12*	179–180		—	CF_3COOH
Z-Thr-Ala—OMe *13*	Z-Thr-Ala—OH *14*	129–131	−18	metanol	NaOH

Uwaga: Wszystkie aminokwasy o budowie asymetrycznej mają konfigurację L.

Bibliografia

1. Zaganiaris J. N., *Chem. Ber.*, **71**, 2002 (1938).
2. Antonucci R., Bernstein S., Liltell R., Sax K. J., Williams J. H., *J. Org. Chem.*, **17**, 1341 (1952).
3. Hauptmann H., *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 562 (1947).
4. Norymberska L., Norymberski J., Olaldale A., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1256 (1948).
5. Wolfrom M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2188 (1929).
6. Freudenberg K., Hochstetter H., Engels H., *Chem. Ber.*, **58**, 666 (1925).
7. Dauben W. G., Bradlow H. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 559 (1952).
8. Helferich B., Moog L., Jünger A., *Chem. Ber.*, **58**, 872 (1925).
9. Fischer E., Rund C., *Chem. Ber.*, **49**, 88 (1916).
10. Bergmann M., Zerwas L., *Chem. Ber.*, **65**, 1192 (1932).
11. Ben-Ishai D., Berger A., *J. Org. Chem.*, **17**, 1564 (1952); Ben-Ishai D., *ibid.*, **19**, 62 (1954).
12. McKay F. C., Albertson N. F., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4686 (1957).
13. Anderson G. W., McGregor A. C., *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 6180 (1957).
14. Carpino L. A., Giza A., Carpino B. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 955 (1959).
15. Sheehan J. C., Chapman D. W., Roth R. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3822 (1952).
16. Sheehan J. C., Goodman M., Hess G. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1367 (1956).
17. Nefkens G. H. L., Tesser G. I., Nivard R. J. F., *Rec. trav. chim.*, **79**, 688 (1960).

18. Kidd D. A. A., King F. E., J. *Chem. Soc.*, **1949**, 3315.
19. Sheehan J. C., Frank V. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1856 (1949).
20. Zervas L., Theodoropoulos D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1359 (1956).
21. Grzonka Z., Lamek B., *Synthesis* **1974**, 661.
22. Curtius T., Goebel F., *J. Pract. Chem.*, **37**, 150 (1888).
23. Brenner M., Huber W., *Helv. Chim. Acta*, **36**, 1109 (1953).
24. Zervas L., Winitz M., Greenstein J. P., *J. Org. Chem.*, **22**, 1515 (1957).
25. Roeske R., *J. Org. Chem.*, **28**, 1251 (1963).
26. Taschner E., Chimiak A., Bator B., Sokołowska T., *Ann.*, **646**, 134 (1961).
27. Sokołowska T., Biernat J. F., *Roczniki Chem.*, **40**, 1665 (1966).
28. Majewski T., Praca dyplomowa, Uniwersytet Warszawski, Warszawa 1972.
29. Boissonnas R. A., Guttmann S., Jaquenoud P. A., Waller J. P., *Helv. Chim. Acta*, **38**, 1491 (1955).
30. Schwarz H., Bumpus F. M., Page I. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5697 (1957).
31. Miller H. K., Waelsch H. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1092 (1952).
32. Sachs H., Brand E., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4610 (1953).
33. Greenstein J. P., Winitz M., „Chemistry of Amino Acids", Vol. 2, Wiley, New York 1961, str. 943.

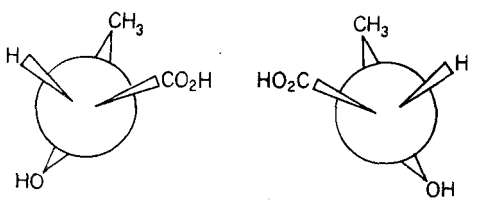
Rozdział 16

ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH

16.1. Mieszaniny racemiczne 822
16.2. Rozdzielanie mieszanin racemicznych przez utworzenie mieszaniny diastereoizomerów 823
16.3. Rozdzielanie amin za pomocą naturalnych kwasów: winowego i jabłkowego 824 16.3.1. Rozdzielanie (±)-1-fenyloetyloaminy 825
16.4. Rozdzielanie racemicznych aminokwasów za pomocą hydrazydu L-tyrozyny 826 16.4.1. Otrzymywanie hydrazydu L-tyrozyny i jego regeneracja 826. 16.4.2. Rozdzielanie racematu benzyloksykarbonyloproliny 827
16.5. Rozdzielanie optycznie czynnych kwasów za pomocą efedryny 829 16.5.1. Otrzymywanie (—)-efedryny i jej regeneracja 829. 16.5.2. Otrzymywanie optycznie czynnego benzyloksykarbonyloaminokwasu poprzez sól efedryny 829. 16.5.3. Rozdzielanie racemicznego kwasu migdałowego za pomocą efedryny 831
16.6. Rozdzielanie racematów za pomocą kwasu kamforosulfonowego 831 16.6.1. Otrzymywanie kwasu (+)-kamforosulfonowego 832. 16.6.2. Otrzymywanie D-fenyloglicyny 832
16.7. Rozdzielanie mieszanin racemicznych przy użyciu enzymów 832 16.7.1. Rozdzielanie racematu benzyloksykarbonyloalaniny za pomocą papainy 833. 16.7.2. Rozdzielanie racematu acetyloalaniny za pomocą acylazy I 833
Bibliografia 835

16.1. MIESZANINY RACEMICZNE

Związek chiralny jest to związek, którego cząsteczka jest nienakładalna ze swoim odbiciem lustrzanym. Para takich stereoizomerów, tj. związków mających się do siebie jak przedmiot i jego odbicie lustrzane, nosi nazwę *enancjomerów*. Przykładem enancjomerów, których chiralność związana jest z obecnością jednego asymetrycznego atomu węgla, są izo-



Rys. 16.1. Enancjomery kwasu mlekowego

mery kwasu mlekowego (rys. 16.1). Długość wiązań, kąty między wiązaniami i odległości międzyatomowe obu enancjomerów są identyczne i dlatego enancjomery wykazują takie same właściwości fizyczne (t.t., t.wrz., współczynnik ekstynkcji itd.), a różnią się tylko

znakiem kąta skręcenia płaszczyzny światła spolaryzowanego. Równomolowa mieszanina obu enancjomerów nazywana jest *mieszaniną racemiczną* albo *racematem*. Mieszaniny racemicznej nie można rozdzielić za pomocą takich metod, jak destylacja czy krystalizacja. Stereoizomery nie będące wzajemnymi odbiciami lustrzanymi noszą nazwę *diastereoizomerów*. Ponieważ, w przeciwieństwie do enancjomerów, różnią się one niektórymi odległościami międzyatomowymi, ich właściwości fizyczne różnią się czasem dość znacznie.

W wyniku syntezy związków chiralnych na ogół otrzymuje się racematy. Często jednak konieczne jest otrzymanie czystych enancjomerów i wówczas stosuje się rozdzielanie mieszaniny racemicznej. Rozdział racematu można zrealizować metodami biologicznymi lub chemiczno-fizycznymi. Z tych ostatnich najczęściej stosowany jest rozdział polegający na przeprowadzeniu enancjomerów w diastereoizomery przez wprowadzenie nowego atomu asymetrycznego, a następnie rozdzielenie utworzonych diastereoizomerów metodami fizycznymi.

16.2. ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH PRZEZ UTWORZENIE MIESZANINY DIASTEREOIZOMERÓW

Parę enancjomerów (+)A i (−)A, stanowiącą mieszaninę racemiczną, poddaje się reakcji z odpowiednim chiralnym związkiem (+)B, w wyniku czego powstaje mieszanina dwu diastereoizomerów: (+)A(+)B i (−)A(+)B, która może być rozdzielona na czyste składniki. W następnym etapie rozkłada się diastereoizomer (+)A(+)B z wydzieleniem czystego enancjomeru (+)A oraz (−)A(+)B, z wydzieleniem czystego enancjomeru (−)A. Równocześnie odzyskuje się związek B, który posłużył do rozszczepienia racematu.

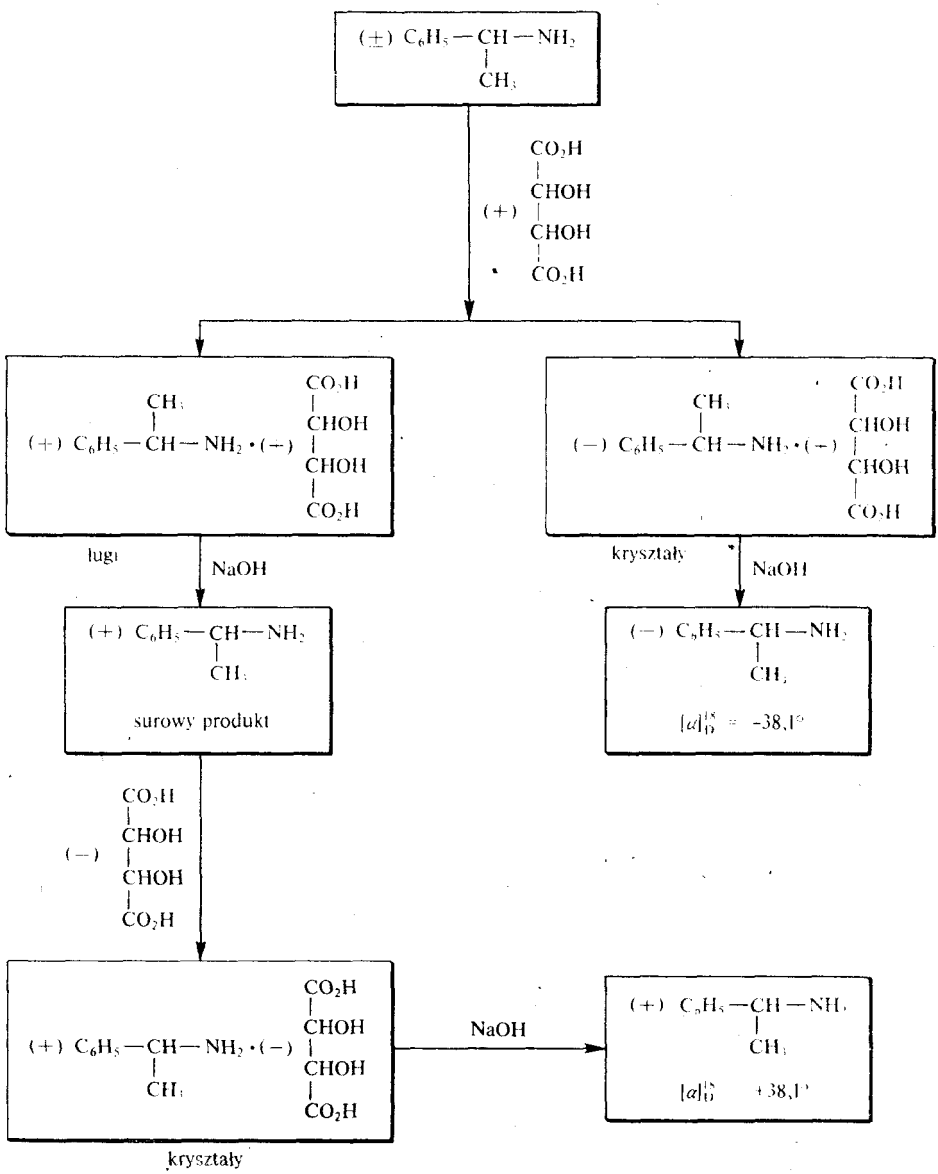
Metodą tą można rozdzielić takie związki, jak racemiczne kwasy, zasady, aminokwasy, alkohole, aldehydy, ketony, estry kwasów sulfinowych i sulfotlenki. Warunkiem powodzenia procesu rozdzielenia racematu jest zastosowanie związku chiralnego, który spełniałby następujące warunki: był łatwo dostępny, tworzył dobrze krystalizujące diastereoizomery, które można łatwo rozdzielić i oczyścić, i byłby łatwy do regeneracji.

Najprostsze w wykonaniu jest rozdzielanie kwasów i zasad. W tych przypadkach tworzy się diastereoizomeryczne sole, działając na racemiczny kwas optycznie czynną zasadą lub na racemiczną zasadę, optycznie czynnym kwasem. Diastereoizomeryczne sole rozdziela się przez krystalizację, a następnie przez zadanie silną zasadą lub kwasem otrzymuje się jeden z enancjomerów, odpowiednio zasady lub kwasu. Z roztworu, z którego wytrącono enancjomer, można odzyskać związek użyty do rozdzielania, zmieniając pH roztworu. Z ługów otrzymanych po oddzieleniu jednej z diastereoizomerycznych soli można wyodrębnić drugi enancjomer.

Do rozszczepiania racemicznych kwasów i zasad stosuje się na ogół optycznie czynne zasady i kwasy pochodzenia naturalnego, jak na przykład: strychninę, brucynę, morfinę, chininę, efedrynę **16.5.1**, kwas kamforowy, kwas winowy **16.3.1.** Używane są również proste pochodne optycznie czynnych związków naturalnych, jak na przykład: kwas kamforosulfonowy **16.6.2**, hydrazyd tyrozyny **16.4.2**, N-karbobenzoksylowe pochodne aminokwasów, estry *tert*-butylowe aminokwasów.

16.3. ROZDZIELANIE AMIN ZA POMOCĄ NATURALNYCH KWASÓW: WINOWEGO I JABŁKOWEGO

Podczas rozdzielania racematu 1-fenyloetyloaminy **16.3.1**, słabiej rozpuszczalna sól z kwasem (+)-winowym tworzy enancjomer lewoskrętny. Z ługów otrzymuje się enancjomer prawoskrętny, zanieczyszczony enancjomerem lewoskrętnym. Oczyszczanie enancjomeru prawoskrętnego można prowadzić za pomocą jednej z metod.



Rys. 16.2. Rozdzielanie (±)-α-fenyloetyloaminy

Metoda A. Do aminy dodaje się lewoskrętny kwas winowy i wytrąca się (−)-winian (+)-1-fenyloetyloaminy, słabiej rozpuszczalny od (−)-winianu (−)-1-fenyloetyloaminy. Sól tę rozkłada się wodorotlenkiem sodowym, a optycznie czystą aminę destyluje.

Metoda B. Aminę przeprowadza się w siarczan i krystalizuje czysty siarczan prawoskrętnej 1-fenyloetyloaminy, który jest słabiej rozpuszczalny od siarczanu racematu. Sól tę rozkłada się jak podano wyżej. Przebieg rozdziału pokazano na rys. 16.2.

16.3.1. Rozdzielanie (±)-1-fenyloetyloaminy [1]

a) *Otrzymywanie soli (±)-1-fenyloetyloaminy z kwasem (+)-winowym.* W 225 cm^3 metanolu zawierającego 15,0 g (0,1 mola) kwasu (+)-winowego rozpuszcza się 12,1 g (0,1 mola) racemicznej 1-fenyloetyloaminy. Roztwór ogrzewa się do temp. 50°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 20 min, po czym pozostawia w temperaturze pokojowej na 16 h. Otrzymuje się 9 g krystalicznego (+)-winianu (−)-1-fenyloetyloaminy. Po zatężeniu ługów do 1/3 objętości otrzymuje się dalsze 2 g soli. Skręcalność czystej soli $[\alpha]_D = +13{,}1°$ (woda). Przesącz zawierający drugi diastereoizomer należy zachować. W przypadku niedostatecznej czystości optycznej otrzymanych frakcji soli, należy przekrystalizować je z metanolu.

b) *Otrzymywanie (−)-1-fenyloetyloaminy.* Otrzymaną sól wytrząsa się z 5%-owym roztworem wodorotlenku sodowego (50 cm^3), a wydzieloną wolną aminę estrahuje eterem. Ekstrakt przemywa się wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po oddestylowaniu eteru pod normalnym ciśnieniem, (−)-1-fenyloetyloaminę destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem; t.wrz. 73°C/15,96 hPa, $[\alpha]_D = -38°$ (metanol).

c) *Otrzymywanie (+)-1-fenyloetyloaminy.* Przesącz otrzymany w punkcie a) odparowuje się do sucha i wytrząsa z 50 cm^3 5%-owego roztworu wodorotlenku sodowego. Wydzieloną aminę ekstrahuje się eterem, po czym odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem. Dalej postępuje się jak podano w punkcie d) lub e).

d) Surową aminę rozpuszcza się w 100 cm^3 metanolu i dodaje kwas (−)-jabłkowy w takiej ilości, by na każdy gram aminy przypadało 0,5 g kwasu. Roztwór ogrzewa się do temp. 50°C przez 15 min, a następnie pozostawia przez noc w temperaturze pokojowej. Roztwór ochładza się wodą z lodem, po godzinie odsącza wydzielone kryształy (−)-jabłczanu (+)-1-fenyloetyloaminy i przemywa małą ilością zimnego metanolu. Dodatkową porcję kryształów uzyskuje się po zatężeniu ługów do objętości około 20 cm^3. Otrzymaną sól wytrząsa się z 50 cm^5 5%-owego roztworu wodorotlenku sodowego, a wolną aminę kilkakrotnie ekstrahuje się eterem, Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą i suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika (+)-1-fenyloetyloaminę destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem; t.wrz. 76°C/17,30 hPa, $[\alpha]_D = +38°$ (metanol).

e) Do wrzącego roztworu 10 g surowej (+)-1-fenyloetyloaminy w 70 cm^3 alkoholu etylowego dodaje się gorący roztwór 5,85 kwasu siarkowego w 150 cm^3 alkoholu etylowego. Roztwór pozostawia się do ochłodzenia. Krystaliczny siarczan aminy odsącza się i przemywa. Otrzymuje się 7,8 g soli, którą, jak w punkcie d), można przeprowadzić w wolną aminę przy użyciu wodorotlenku sodowego.

Przykłady rozdzielania racemicznych zasad za pomocą kwasu winowego podane są w tab. 16.1.

Tabela 16.1

Rozdzielanie mieszaniny racemicznej amin za pomocą kwasu (+)-winowego

Amina	Sól trudniej rozpuszczalna	Enancjomer wydzielony z tej soli
2-Chloropropyloamina	(+)-2-chloropropyloamina · kwas (+)-winowy $[\alpha]_D = +36{,}7°$ t. t. 109,5°C	(+)-2-chloropropyloamina · HCl $[\alpha]_D = +38{,}8°$ t. t. 179,5°C
2,2'-Diamino-6,6'-dimetylobifenyl	(−)-2,2'-diamino-6,6'-dimetylobifenyl · kwas (+)-winowy t. t.164,5°C	(−)-2,2'-diamino-6,6'-dimetylobifenyl · HCl $[\alpha]_D = -34{,}8°$ t. t. 156°C
1-Fenyloetyloamina	(−)-1-fenyloetyloamina · kwas (+)-winowy $[\alpha]_D = +13{,}1°$	(−)-1-fenyloetyloamina $[\alpha]_D = -38°$ t. wrz. 73°C/15,95 hPa

16.4. ROZDZIELANIE RACEMICZNYCH AMINOKWASÓW ZA POMOCĄ HYDRAZYDU L-TYROZYNY

Hydrazyd L-tyrozyny tworzy z kwasami chiralnymi diastereoizomeryczne sole, które w wielu przypadkach różnią się rozpuszczalnością. Z tego względu, wobec łatwego otrzymywania hydrazydu L-tyrozyny z naturalnej tyrozyny, związek ten znajduje zastosowanie do rozdzielania racemicznych kwasów karboksylowych i ich pochodnych, w tym aminokwasów z zabezpieczoną grupą aminową.

Użycie hydrazydu L-tyrozyny do rozdzielenia benzyloksykarbonylowych pochodnych aminokwasów [2] odznacza się szczególnymi zaletami. Reakcję benzyloksykarbonylowania, opisaną w **15.3.1**, prowadzi się używając taniego związku racemicznego, a w wyniku rozdzielenia otrzymuje się związek z osłoniętą grupą aminową, a więc w postaci przydatnej do syntezy peptydu. Jeśli jednak istnieje potrzeba otrzymania niechronionego aminokwasu, grupę zabezpieczającą można usunąć ilościowo w warunkach nie wywołujących racemizacji. Metody usuwania grupy benzyloksykarbonylowej opisano w **15.3.2** i **15.3.3.**

Diastereoizomerem słabiej rozpuszczalnym jest sól hydrazydu L-tyrozyny i benzyloksykarbonylo-D-aminokwasu. Przez rozkład tej soli kwasem solnym otrzymuje się czystą pochodną D-aminokwasu. Z ługów pokrystalicznych uzyskuje się benzyloksykarbonylo-L-aminokwas zanieczyszczony enancjomerem D. Mieszaninę tę przeprowadza się w sól dicykloheksyloamoniową. Wskutek lepszej rozpuszczalności racematu niż poszczególnych enancjomerów (nie jest to regułą, w innych przypadkach może być odwrotnie) z roztworu wytrąca się czysta sól enancjomeru L. Z soli tej otrzymuje się optycznie czysty benzyloksykarbonylo-L-aminokwas.

16.4.1. Otrzymywanie hydrazydu L-tyrozyny i jego regeneracja

Ester etylowy L-tyrozyny (patrz **15.4.1** — otrzymywanie) rozpuszcza się w niewielkiej ilości alkoholu etylowego i zadaje 100%-owym hydratem hydrazyny (nadmiar 10%). Roz-

twór pozostawia się w temperaturze pokojowej do następnego dnia. Krystaliczny produkt odsącza się i rekrystalizuje z etanolu. Otrzymuje się hydrazyd o t.t. 198–200°C, $[\alpha]_D$ = = +70,5° (c = 2; 3m HCl) z wydajnością około 80%.

Jeśli rozdzielanie za pomocą hydrazydu L-tyrozyny prowadzi się wielokrotnie, celowe jest regenerowanie tego związku do przeprowadzenia rozdzielania. W tym celu kwaśny roztwór wodny, otrzymany po rozłożeniu soli benzyloksykarbonyloaminokwasu z hydrazydem L-tyrozyny za pomocą kwasu solnego (**16.4.2** b i a), pozbawia się pozostałości eteru przez ogrzewanie do temp. 40–50°C pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie alkalizuje się za pomocą stężonego amoniaku. Roztwór pozostawia się w temp. 0°C na kilka godzin, po czym odsącza wytrącony hydrazyd i przemywa zimną wodą. Surowy produkt krystalizuje się z wrzącej wody lub etanolu. Odzyskuje się w ten sposób 80–90% użytego hydrazydu L-tyrozyny o t.t. 198–200°C, $[\alpha_D]$ = +70,2° (c = 2; 3m kwas solny).

16.4.2. Rozdzielanie racematu benzyloksykarbonyloproliny

a) *Otrzymywanie soli benzyloksykarbonyloproliny z hydrazydem* L-*tyrozyny.* W 250 cm^3 wrzącego metanolu rozpuszcza się 9,75 g (0,05 mola) hydrazydu L-tyrozyny i 12,45 g (0,05 mola) benzyloksykarbonylo-D,L-proliny, i pozostawia do ostygnięcia. Roztwór przechowuje się 24 h w temperaturze pokojowej. Jeśli laboratorium posiada już kryształy soli benzyloksykarbonylo-L-proliny z hydrazydem L-tyrozyny, celowe jest zaszczepienie roztworu w trakcie stygnięcia. Kryształy odsącza się i przemywa niewielką ilością zimnego metanolu. Otrzymuje się 10,3 g (93%) soli benzyloksykarbonylo-D-proliny z hydrazydem L-tyrozyny o t.t. 187–189°C, $[\alpha]_D$ = +74° (c = 1, woda).

b) *Otrzymywanie benzyloksykarbonylo-*D-*proliny z soli krystalicznej.* Sól krystaliczną, uzyskaną w punkcie a), zadaje się 10 cm^3 wody i 5 cm^3 stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie (po 50 cm^3) eterem. Z kwaśnego roztworu wodnego regeneruje się hydrazyd L-tyrozyny według procedury opisanej w **16.4.1.** Połączone ekstrakty eterowe suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje z układu eter dietylowy–eter naftowy. Po wysuszeniu uzyskuje się 5,5 g (90%) benzyloksykarbonylo-D-proliny o t.t. 76–77°C, $[\alpha]_D$ = +61,2° (c = 5,3, kwas octowy).

c) *Otrzymywanie* D-*proliny.* Benzyloksykarbonylo-D-prolinę można przeprowadzić w D-prolinę metodą opisaną w **15.3.2.** Po krystalizacji z układu alkohol–eter otrzymuje się D-prolinę z wydajnością około 90%, $[\alpha]_D$ = +85,2 (c = 3,5, woda).

d) *Otrzymywanie benzyloksykarbonylo-*L-*proliny.* Ługi pokrystaliczne, otrzymane w punkcie a), odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje 10 cm^3 wody oraz 5 cm^3 stężonego kwasu solnego. Mieszaninę ekstrahuje się trzykrotnie (po 50 cm^3) eterem. Z kwaśnego roztworu wodnego regeneruje się hydrazyd L-tyrozyny według procedury opisanej w **16.4.1.** Połączone ekstrakty eterowe suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, odparowuje rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje z mieszaniny eter dietylowy–eter naftowy. Otrzymana benzyloksykarbonylo-L-prolina (ok. 6 g) wykazuje skręcalność $[\alpha]_D$ = −55,4° (c = 5, kwas octowy) i zawiera 9–10% racematu. Mieszaninę tę rozpuszcza się w 60 cm^3 wrzącego octanu etylu i do tego roztworu dodaje 5,2 g dicykloheksyloaminy, a następnie kilka kryształków soli dicykloheksyloamoniowej benzyloksy-

karbonylo-L-proliny i pozostawia do powolnego ostygnięcia. Po upływie 45 min kryształy odsącza się i przemywa 30 cm^3 octanu etylu. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się 9 g optycznie czystej soli dicykloheksyloamoniowej benzyloksykarbonylo-L-proliny o t.t. 178°C i $[\alpha]_D = -25{,}3$ ($c = 2$, metanol).

Sól dicykloheksyloamoniową benzyloksykarbonylo-L-proliny zadaje się 10 cm^3 wody, 30 cm^3 octanu etylu i 2 cm^3 stężonego kwasu solnego. Otrzymaną mieszaninę wytrząsa się na wytrząsarce w ciągu 3 h. Odsącza się chlorowodorek dicykloheksyloaminy i przemywa 15 cm^3 octanu etylu. Połączony przesącz przemywa się trzykrotnie roztworem kwasu solnego o stężeniu 1 mol/dm^3 (porcjami po 10 cm^3), a następnie wodą. Roztwór suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, a po odsączeniu środka suszącego odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z układu eter dietylowy–eter naftowy. Osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 50–55°C. Wydajność benzyloksykarbonylo-L-proliny wynosi około 90% w stosunku do ilości użytej soli; t.t. 76–77°C, $[\alpha]_D = -61{,}7°$ ($c = 5$, kwas octowy).

Dane fizyczne dotyczące rozdzielania benzyloksykarbonyloaminokwasów za pomocą hydrazydu L-tyrozyny zestawione są w tab. 16.2.

Tabela 16.2

Rozdzielanie mieszaniny racemicznej benzyloksykarbonyloaminokwasów za pomocą hydrazydu L-tyrozyny

Benzyloksykarbonyloaminokwas (Z-aminokwas)	Sól trudniej rozpuszczalna	Enancjomer otrzymany z soli trudniej rozpuszczalnej	Sól dicykloheksyloamoniowa enancjomeru L
Z-D,L-alanina	Z-D-alanina · hydrazyd L-tyrozyny t. t. 149–150°C $[\alpha]_D = +55{,}2°$ (woda, $c = 2$)	Z-D-alanina $[\alpha]_D = +13{,}8°$ (kwas octowy, $c = 2$)	t. t. 180–182°C $[\alpha]_D = +5{,}2°$ (etanol, $c = 2$)
Z-D,L-izoleucyna	Z-D-izoleucyna · hydrazyd L-tyrozyny t. t. 154–156°C $[\alpha]_D = +46{,}5°$ (woda, $c = 2$)	Z-D-izoleucyna $[\alpha]_D = -4{,}3°$ (etanol, $c = 2$)	t. t. 153–154°C $[\alpha]_D = +4{,}1°$ (etanol, $c = 2$)
Z-D,L-leucyna	Z-D-leucyna · hydrazyd L-tyrozyny t. t. 175–181°C $[\alpha]_D = +19{,}0$ (dimetyloformamid, $c = 3$)	Z-D-leucyna $[\alpha]_D = -15{,}9°$ (6 m HCl)	t. t. 151–152°C $[\alpha]_D = -7{,}6°$ (metanol, $c = 3$)
Z-D,L-prolina	Z-D-prolina · hydrazyd L-tyrozyny t. t. 187–189°C $[\alpha]_D = +74{,}2°$ (woda, $c = 1$)	Z-D-prolina $[\alpha]_D = +61{,}2°$ (kwas octowy, $c = 5{,}3$)	t. t. 178–180°C $[\alpha]_D = -25{,}0°$ (metanol, $c = 2$)

16.5. ROZDZIELANIE OPTYCZNIE CZYNNYCH KWASÓW ZA POMOCĄ EFEDRYNY

Naturalna (−)-efedryna należy do zasad często stosowanych do rozdzielania izomerów optycznych kwasów karboksylowych. Sprzyjającą okolicznością jest dostępność handlowej (+)-efedryny. Umożliwia to kolejne stosowanie tych zasad do wydzielania z mieszaniny racemicznej obu enencjomerów.

Efedryna znalazła zastosowanie do rozdzielania izomerów optycznych N-chronionych aminokwasów, w tym również benzyloksykarbonyloaminokwasów [3]. Wytrącanie słabiej rozpuszczalnego diastereoizomeru, w zależności od rozdzielanego aminokwasu, prowadzi się w octanie etylu, w mieszaninie octanu etylu z eterem naftowym lub w eterze. Dobór rozpuszczalnika ma znaczny wpływ na wydajność rozdzielania. W zależności od aminokwasu, z (−)-efedryną tworzy sól słabiej rozpuszczalną enancjomer D lub L. Do pierwszej grupy należą leucyna i metionina, do drugiej — izoleucyna, walina, fenyloalanina. Nie udaje się rozdzielić tą metodą racemicznej benzyloksykarbonylotyrozyny i benzyloksykarbonylotryptofanu.

Efedrynę zastosowano do rozdzielania enancjomerów kwasu migdałowego i karboksyadypinowego [4].

16.5.1. Otrzymywanie (—)-efedryny i jej regeneracja

Handlowy chlorowodorek (−)-efedryny (można także zastosować siarczan) o skręcalności $[\alpha]_D = -33{,}8°$ (woda) zadaje się niewielkim nadmiarem roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 1 mol/dm^3. Uwolnioną zasadę natychmiast ekstrahuje się eterem, ekstrakt suszy bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z eteru naftowego i suszy na powietrzu. Otrzymuje się hemihydrat (−)-efedryny o t.t. 39–40°C, $[\alpha]_D = -5{,}8°$ (woda). W identyczny sposób z chlorowodorku (+)-efedryny można uzyskać (+)-efedrynę.

Efedrynę użytą do rozdzielania racematu można regenerować. W tym celu kwaśny roztwór wodny, otrzymany po rozłożeniu soli **16.5.2** b, odparowuje się do sucha, a pozostałość suszy w eksykatorze próżniowym nad wodorotlenkiem potasowym. Otrzymany chlorowodorek efedryny przeprowadza się w efedrynę jak podano powyżej.

16.5.2. Otrzymywanie optycznie czynnego benzyloksykarbonyloaminokwasu poprzez sól efedryny

a) *Otrzymywanie soli benzyloksykarbonyloaminokwasu z efedryną.* Do roztworu 0,100 mola cząsteczek racemicznego benzyloksykarbonyloaminokwasu w odpowiednim rozpuszczalniku i stężeniu, przygotowanym według wskazówek, które będą podane w dalszej części tego przepisu, dodaje się 0,055 mola cząsteczek hemihydratu (−)-efedryny i pozostawia na kilka dni w temperaturze pokojowej, a następnie na 1 dzień w temperaturze bliskiej 0°C. Osad odsącza się i przemywa octanem etylu. Produkt rekrystalizuje się z octanu etylu uzyskując optycznie czystą sól benzyloksykarbonyloaminokwasu z (−)-efedryną. Charakterystyka tych soli zamieszczona jest w tab. 16.3.

Tabela 16.3

Rozdzielanie mieszaniny racemicznej benzyloksykarbonyloaminokwasów za pomocą (−)-efedryny

Benzyloksykarbonyloaminokwas (Z-aminokwas)	Sól trudniej rozpuszczalna	Enancjomer otrzymany z soli trudniej rozpuszczalnej
Z-D,L-leucyna	Z-D-leucyna · (−)-efedryna t. t. 92–94°C $[\alpha]_D = -12{,}3°$ (etanol) wydajność 78%	Z-D-leucyna $[\alpha]_D = -15{,}9°$ (6m HCl)
Z-D,L-metionina	Z-D-metionina · (−)-efedryna t. t. 129–130°C $[\alpha]_D = -28{,}1°$ (etanol) wydajność 89%	Z-D-metionina $[\alpha]_D = +17{,}2°$ (etanol)
Z-D,L-izoleucyna	Z-L-izoleucyna · (−)-efedryna t. t. 138°C $[\alpha]_D = -17{,}2°$ (etanol) wydajność 89%	Z-L-izoleucyna $[\alpha]_D = +40{,}8°$ (6m HCl)
Z-D,L-walina	Z-L-walina · (−)-efedryna t. t. 145°C $[\alpha]_D = -20{,}3°$ (etanol) wydajność 78%	Z-L-walina $[\alpha]_D = +0{,}7°$ (etanol)
Z-D,L-fenyloalanina	Z-L-fenyloalanina · (−)-efedryna t. t. 139–140°C $[\alpha]_D = +11{,}3°$ (etanol) wydajność 85%	Z-L-fenyloalanina $[\alpha]_D = +8{,}4°$ (etanol)

Rozdzielanie poszczególnych racemicznych benzyloksykarbonyloaminokwasów prowadzi się w następujących rozpuszczalnikach (w nawiasie stężenie w mol/dm³):

Z-D,L-izoleucyna	eter (2,49)
Z-D,L-leucyna	octan etylu–eter naftowy 2:3 obj. (2.62)
Z-D,L-metionina	octan etylu (2,46)
Z-D,L-fenyloalanina	eter (0,17)
Z-D,L-walina	octan etylu (4,68)

Roztwór w octanie etylu otrzymany po oddzieleniu słabiej rozpuszczalnej soli zawiera drugi enancjomer benzyloksykarbonyloaminokwasu, pewną ilość racematu i pozostałość (−)-efedryny. Roztwór ten przemywa się małą ilością roztworu kwasu solnego o stężeniu 1 mol/dm³ oraz wodą. Warstwę organiczną suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w połowie ilości poprzednio użytego rozpuszczalnika i dodaje 0,055 mola cząsteczek (+)-efedryny. Postępując jak podano powyżej otrzymuje się sól drugiego enancjomeru benzyloksykarbonyloaminokwasu.

b) *Uwalnianie optycznie czynnego benzyloksykarbonyloaminokwasu z soli z efedryną.* Zawiesinę soli optycznie czynnego benzyloksykarbonyloaminokwasu z efedryną w octanie etylu zadaje się niewielkim nadmiarem roztworu kwasu solnego o stężeniu 2 mol/dm³, a następnie warstwę organiczną przemywa się wodą. Połączone warstwy wodne przezna-

cza się do regeneracji efedryny. Roztwór octanowy suszy się bezwodnym siarczanem sodowym. Po odsączeniu środka suszącego roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 91–100% optycznie czystego benzyloksykarbonyloaminokwasu.

16.5.3. Rozdzielanie racemicznego kwasu migdałowego za pomocą efedryny

a) *Otrzymywanie* soli (−)-*efedryny z kwasem* (−)-*migdałowym*. W 30 cm^3 etanolu rozpuszcza się 10 moli cząsteczek (−)-efedryny i dodaje porcjami do uprzednio przyrządzonego roztworu 3 g (20 mmoli) kwasu migdałowego w 4 cm^3 absolutnego etanolu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 h, a następnie chłodzi w wodzie z lodem. Wytrąconą krystaliczną sól lewoskrętnego kwasu migdałowego z efedryną odsącza się, zachowując przesącz zawierający prawoskrętny enancjomer kwasu migdałowego.

b) *Otrzymywanie kwasu* (−)-*migdałowego*. Krystaliczną sól otrzymaną w punkcie a) rekrystalizuje się z 5 cm^3 etanolu, przesącz odrzuca, a krystaliczny produkt o t.t. 170°C rozpuszcza się w wodzie i dodaje stężony kwas solny, aż do uzyskania kwaśnego odczynu wobec czerwieni Kongo (pH 3). Wydzielony kwas ekstrahuje się trzykrotnie eterem, a roztwór wodny pozostawia się do regeneracji efedryny **16.5.1.** Połączone ekstrakty eterowe suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym, sączy i oddestylowuje eter. Otrzymuje się kwas (−)-migdałowy o t.t. 132-133°C i $[\alpha]_D = -156°$ (woda). Dane fizyczne soli z efedryną i wydzielonego enancjomeru kwasu migdałowego oraz kwasu β-karboksyadypinowego zebrane są w tab. 16.4.

Tabela 16.4

Rozdzielanie mieszaniny racemicznej kwasów za pomocą (−)-efedryny

Kwas	Sól trudniej rozpuszczalna	Enancjomer otrzymany z soli trudniej rozpuszczalnej
Migdałowy	kwas (−)-migdałowy · (−)-efedryna t. t. 170°C	kwas (−)-migdałowy t. t. 133,5°C $[\alpha]_D = -157°$ (woda)
β-Karboksyadypinowy	kwas (+)-β-karboksyadypinowy · (−)-efedryna t. t. 157–159°C $[\alpha]_D = -21{,}8°$ (etanol)	kwas (+)-β-karboksyadypinowy t. t. 102–103°C $[\alpha]_D = +27{,}2°$ (aceton)

c) Przesącz otrzymany w punkcie a), zawierający prawoskrętny enancjomer, odparowuje się do sucha, a do pozostałości dodaje 20 cm^3 wody. Do tego roztworu dodaje się kroplami stężony kwas solny do uzyskania pH 3. Kwas wyodrębnia się jak podano w punkcie b). Otrzymuje się kwas (+)-migdałowy zanieczyszczony enancjomerem lewoskrętnym.

16.6. ROZDZIELANIE RACEMATÓW ZA POMOCĄ KWASU KAMFOROSULFONOWEGO

Kwas (+)-kamforosulfonowy, który można w prosty sposób otrzymać przez sulfonowanie naturalnej kamfory, można stosować do rozdzielania racemicznych amin. Powstające sole są na ogół związkami dobrze krystalizującymi. Cenną zaletą kwasu kamforosulfonowe-

go jest możliwość otrzymania soli z aminokwasem, bez potrzeby osłaniania grupy karboksylowej. Poniżej podano metodę rozdzielania racematu fenyloglicyny [5], aminokwasu niedostępnego ze źródeł naturalnych.

16.6.1. Otrzymywanie kwasu (+)-kamforosulfonowego

Do 25 cm^3 bezwodnika octowego, po ochłodzeniu w łaźni z lodem, dodaje się stopniowo 7 cm^3 stężonego kwasu siarkowego, a następnie 20 g (+)-kamfory i pozostawia w temperaturze pokojowej na kilkanaście godzin. Mieszaninę chłodzi się 3 h w łaźni z lodem, po czym odsącza kryształy. Otrzymuje się 16 g surowego produktu. Po krystalizacji z mieszaniny kwasu octowego i octanu etylu otrzymuje się kwas (+)-kamforosulfonowy o t.t. 202–-203°C.

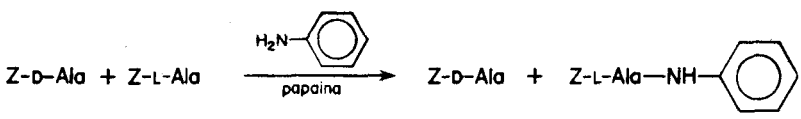
16.6.2. Otrzymywanie D-fenyloglicyny

W 60 cm^3 wody rozpuszcza się 11 g kwasu (+)-kamforosulfonowego i dodaje na gorąco 6,3 g mieszaniny racemicznej fenyloglicyny. Po całkowitym rozpuszczeniu aminokwasu (w razie potrzeby ogrzać) roztwór pozostawia się do powolnej krystalizacji na gorącej łaźni wodnej. Po upływie 24 h odsącza się wydzielone kryształy. Otrzymuje się 5,9 g kamforosulfonianu fenyloglicyny o skręcalności $[\alpha]_D = -23{,}6°$. Po zatężeniu przesączu do jednej czwartej objętości uzyskuje się dalsze 1,5 g soli o skręcalności $[\alpha]_D = -31{,}5°$. Obie frakcje łączy się i krystalizuje z gorącej wody, dodając 1 g kwasu kamforosulfonowego. Otrzymuje się 6,3 g (+)-kamforosulfonianu D-fenyloglicyny o t.t. 209–212°C, $[\alpha]_D = -43°$ (woda). Sól tę rozpuszcza się w 80 cm^3 wody i zadaje równomolową ilością roztworu wodorotlenku sodowego o stężeniu 5 mol/dm^3. Krystaliczny osad odsącza się, przemywa obficie wodą a następnie alkoholem. Otrzymuje się 2,2 g D-fenyloglicyny o skręcalności $[\alpha]_D = -148°$ (0,1 m HCl).

16.7. ROZDZIELANIE MIESZANIN RACEMICZNYCH PRZY UŻYCIU ENZYMÓW

Rozdzielenia racematu można dokonać wykorzystując reakcje enzymatyczne. Enzymy charakteryzują się stereoselektywnością w stosunku do układów, których przekształcenie katalizują; tylko jeden z enancjomerów ulega reakcji. Jeśli powstający produkt różni się wyraźnie pod względem chemicznym, można go oddzielić od enancjomeru, który nie uległ reakcji.

W reakcji racemicznego benzyloksykarbonyloaminokwasu z aniliną w obecności papainy enancjomer L tworzy anilid, podczas gdy enancjomer D nie reaguje z aniliną [6].



Anilid jest związkiem słabo rozpuszczalnym i wytrąca się w miarę postępu reakcji. Po oddzieleniu anilidu benzyloksykarbonylo-L-aminokwasu z roztworu można wyodrębnić benzyloksykarbonylo-D-aminokwas.

Racemat acetyloaminokwasu w obecności acylazy I jest stereospecyficznie hydrolizowany do aminokwasu. Hydrolizie ulega enancjomer o konfiguracji L. Z mieszaniny poreakcyjnej daje się wyodrębnić L-aminokwas i acetylo-D-aminokwas [7].

$$\text{Acetylo-L-Ala} + \text{Acetylo-D-Ala} \xrightarrow{\text{acylaza I}} \text{L-Ala} + \text{Acetylo-D-Ala}$$

16.7.1. Rozdzielanie racematu benzyloksykarbonyloalaniny za pomocą papainy

Do 255 cm^3 wody dodaje się 10,2 g handlowej papainy, miesza 30 min, a następnie sączy. Przygotowuje się 200 cm^3 buforu cytrynianowego o pH 5. W tym celu miesza się jednodziesięciomolowe roztwory kwasu cytrynowego (41 cm^3) i cytrynianu sodowego (59 cm^3), i dopełnia do 200 cm^3. Przygotowuje się mieszaninę 200 cm^3 roztworu papainy, 112 g Z-D,L-alaniny, 135 cm^3 dwumolowego roztworu wodorotlenku sodowego, 46 cm^3 aniliny, 3 g cysteiny i 200 cm^3 przyrządzonego uprzednio buforu cytrynianowego. Objętość tej mieszaniny doprowadza się do 1 dm^3 dodając odpowiednią ilość wody i pozostawia w cieplarce w temp. 40°C. Wydzielanie anilidu rozpoczyna się natychmiast. Po czterech dniach inkubacji mieszaninę oziębia się do temp. 0°C, sączy, a wydzielony osad przemywa dwukrotnie (po 250 cm^3) wodą. Przesącz ogrzewa się do wrzenia, sączy i zakwasza za pomocą 100 cm^3 20%-owego kwasu solnego. Kwaśny roztwór ekstrahuje się eterem, a eterowy roztwór ekstrahuje z kolei nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego. Ekstrakt ten zakwasza się 20%-owym kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy po przemyciu wodą suszy się bezwodnym siarczanem sodowym, odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały olej krystalizuje. Krystaliczną pozostałość rozciera się w temp. 0°C z 200 cm^3 dwumolowego roztworu kwasu solnego, sączy, a produkt suszy na powietrzu. Otrzymuje się 49 g substancji, którą w celu oczyszczenia rozpuszcza się w 200 cm^3 eteru i wytrąca przez dodanie 600 cm^3 eteru naftowego. Otrzymuje się benzyloksykarbonylo-D-alaninę o t.t. 84–86°C $[\alpha]_D = +14°$ ($c = 9$, kwas octowy).

W analogiczny sposób można wyizolować z odpowiedniego racematu benzyloksykarbonylo-D-metioninę [8], benzyloksykarbonylo-D-tryptofan [9], benzyloksykarbonylo-D-leucynę [10], i kwas benzyloksykarbonylo-D-glutaminowy [11].

16.7.2. Rozdzielanie racematu acetyloalaniny za pomocą acylazy I

a) *Otrzymywanie acetylo-*D, L-*alaniny*. W kolbie dwuszyjnej, zaopatrzonej w chłodnicę zabezpieczoną przed wilgocią i wkraplacz, umieszcza się 89 g (1 mol) D,L-alaniny oraz 900 cm^3 lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przerywa ogrzewanie i dodaje ostrożnie, porcjami, 150 cm^3 bezwodnika octowego. Po dodaniu całej ilości bezwodnika mieszaninę doprowadza się do wrzenia. Wrzenie utrzymuje się przez 2 min, po

czym pozostawia do ochłodzenia w temperaturze pokojowej. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem w temp. 40°C. Pozostały syrop zadaje się kilkakrotnie wodą, którą za każdym razem odparowuje się. Na koniec dodaje się benzen, by usunąć azeotropowo resztki wody. Syrop uzyskany po oddestylowaniu benzenu rozpuszcza się w najmniejszej ilości octanu etylu, a następnie roztwór oziębia. Acetylo-D,L-alanina krystalizuje (najłatwiej po zaszczepieniu). Mieszaninę pozostawia się w lodówce na kilkanaście godzin, kryształy odsącza i przemywa eterem. Acetylo-D,L-alaninę otrzymuje się z wydajnością 80% (105 g); t.t. 136°C.

b) *Rozdzielanie racematu.* W 800 cm^3 wody rozpuszcza się 13,1 g (0,1 mola) acetylo-D,L-alaniny, a następnie dodaje 25%-owego wodorotlenku amonowego, aż do uzyskania pH 7,0–7,2. Mieszaninę doprowadza się do objętości 1 dm^3 przez dodanie wody. Dodaje się 20 mg acylazy I z nerek wieprzowych i roztwór pozostawia w cieplarce o temp. 38°C na 24 h. Następnie dodaje się jeszcze 5 mg acylazy I i pozostawia w tych samych warunkach na 16 h. Dodaje się 10 cm^3 kwasu octowego, 1 g węgla aktywnego i sączy na lejku Büchnera przez podwójną warstwę bibuły Whatman No 4, pokrytej warstwą mokrego węgla aktywnego. Sączek przemywa się kilkoma cm^3 wody. Po dodaniu substancji zapobiegającej pienieniu (np. alkohol kaprylowy) przesącz zatęża się do objętości 50 cm^3 w temperaturze poniżej 30°C. L-Alanina krystalizuje po dodaniu absolutnego etanolu. Mieszaninę chłodzi się kilka godzin w lodówce, odsącza L-alaninę (4 g), przemywa etanolem, eterem i suszy. Surowy produkt rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, dodaje węgiel aktywny, sączy i wytrąca L-alaninę jak poprzednio. Otrzymuje się 3,5 g czystej L-alaniny.

Roztwór otrzymany po oddzieleniu L-alaniny wraz z alkoholem i eterem użytym do przemycia surowej L-alaniny odparowuje się w temperaturze pokojowej, przepuszczając strumień powietrza nad powierzchnią cieczy. Pozostaje mieszanina soli amonowej acetylo-D-alaniny, octanu amonowego i niewielkiej ilości L-alaniny. Mieszaninę tę rozpuszcza się w 50 cm^3 zimnej wody i zakwasza dwumolowym roztworem kwasu siarkowego wobec czerwieni Kongo. Roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 30°C, a pozostałość ekstrahuje się pięcioma porcjami (100 cm^3 każda) gorącego acetonu. Ekstrakty acetonowe po przesączeniu przez gęstą bibułę odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się syrop, który krystalizuje w trakcie rozcierania w suchym octanie etylu i suchym eterze. Otrzymuje się acetylo-D-alaninę o t.t. 125°C, $[\alpha]_D = +66{,}2°$ (woda).

Tabela 16.5

Rozdzielanie mieszaniny racemicznej acetyloaminokwasów za pomocą acylazy I

Acetylo-D,L-aminokwas	Wydzielony enancjomer D
Acetylo-D,L-fenyloalanina t. t. 146°C	acetylo-D-fenyloalanina t. t. 171°C, $[\alpha]_D = -40{,}3°$ (metanol)
Acetylo-D,L-leucyna t. t. 160°C	acetylo-D-leucyna t. t. 185°C, $[\alpha]_D = +21{,}3°$ (etanol)
Acetylo-D,L-seryna t. t. 131–132°C	acetylo-D-seryna t. t. 123–124°C, $[\alpha]_D = +14{,}8°$ (etanol)
Acetylo-D,L-walina t. t. 148°C	acetylo-D-walina t. t. 168°C, $[\alpha]_D = -7{,}5°$ (kwas octowy)

Syrop otrzymany po odparowaniu acetonu można również przeprowadzić bezpośrednio w D-alaninę. W tym celu syrop ogrzewa się z 2 m HCl w ciągu 2 h, odparowuje do sucha, kilkakrotnie dodaje wody i powtarza odparowanie. Pozostałość rozpuszcza się w 50 cm^3 wody, dodaje aniliny do zaniku reakcji kwaśnej na czerwień Kongo, po czym dodaje się alkohol. Wytrąca się surowa D-alanina (3 g), którą można oczyścić jak izomer L.

W analogiczny sposób można rozdzielić inne aminokwasy. Dane dotyczące rozdzielania racemicznych acetyloaminokwasów są zestawione w tab. 16.5.

Bibliografia

1. Theilacker H., Winkler H. G., *Chem. Ber.*, **87**, 690 (1954).
2. Vogler K., Lanz P., *Helv. Chim. Acta*, **49**, 1348 (1966).
3. Oki K., Suzuki K., Tuchida S., Saito T., Kotake H., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 2554 (1970).
4. Manske R. H. F., Johnson T. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1906 (1926).
5. McKenzie A., Wills G. O., *J. Chem. Soc.*, **1925**, 283.
6. Polglase W. J., Smith E. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3081 (1949).
7. Birnbaum S. M., Levintow L., Kingsley R. B., Greenstein J. P., *J. Biol. Chem.*, **194**, 455 (1952).
8. Dekker C. A., Fruton J. S., *J. Biol. Chem.*, **173**, 471 (1948).
9. Hanson H. T., Smith E. L., *J. Biol. Chem.*, **179**, 815 (1949).
10. Bergmann M., Fraenkel-Conrat H., *J. Biol. Chem.*, **119**, 707 (1937).
11. Fruton J. S., Irving G. W., jr, Bergmann M., *J. Biol. Chem.*, **133**, 703 (1940).

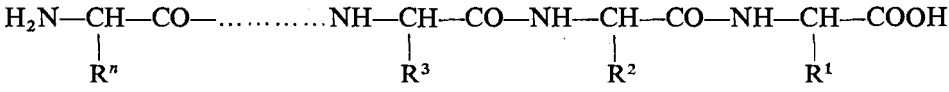
Rozdział 17

SYNTEZA PEPTYDÓW

17.1. Tworzenie wiązania peptydowego 836
17.2. Sposoby prowadzenia syntezy peptydów 839
17.3. Synteza peptydów metodą azydkową 840 17.3.1. Otrzymywanie azydku peptydu 841. 17.3.2. Otrzymywanie peptydu przez acylowanie azydkiem peptydu 841
17.4. Synteza peptydów metodą mieszanych bezwodników 842 17.4.1. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu metodą mieszanych bezwodników z użyciem chlorku piwaloilu 843. 17.4.2. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu metodą mieszanych bezwodników z użyciem chloromrówczanu izobutyiu 843
17.5. Synteza peptydów metodą karbodiimidową 844 17.5.1. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem DCC jako substancji sprzęgającej 845
17.6. Synteza peptydów metodą karbodiimidową z „dodatkami" 846 17.6.1. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem DCC w obecności „dodatków" 847
17.7. Synteza peptydów metodą aktywnych estrów 847 17.7.1. Otrzymywanie aktywnych estrów *p*-nitrofenylowych 848. 17.7.2. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem estrów *p*-nitrofenylowych 848. 17.7.3. Otrzymywanie aktywnych estrów N-hydroksysukcynoimidowych 849. 17.7.4. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem estrów N-hydroksysukcynoimidowych 850
Bibliografia 850

17.1. TWORZENIE WIĄZANIA PEPTYDOWEGO

Cząsteczka peptydu, w najprostszym przypadku, zbudowana jest z reszt aminokwasowych, połączonych ze sobą w jeden łańcuch za pomocą *wiązań amidowych* (*peptydowych*):

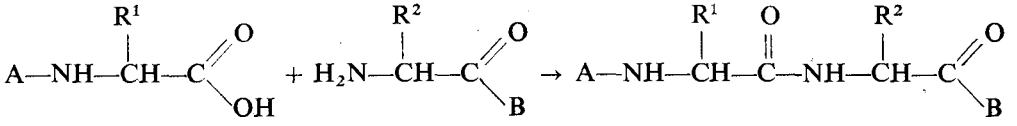


Z tego względu reakcja tworzenia wiązania peptydowego zajmuje kluczową pozycję w syntezie peptydu. Synteza peptydu zbudowanego z n reszt aminokwasowych wymaga przeprowadzenia $n-1$ takich reakcji. Synteza związków biologicznie czynnych, takich jak hormony czy enzymy, stawia bardzo wysokie wymagania co do jednorodności otrzymywanego produktu. Obecność niewielkich nawet ilości nieprawidłowo zbudowanych cząsteczek może w zasadniczy sposób zmienić właściwości biologiczne produktu. Jest to szczególnie niebezpieczne w syntezie wyższych peptydów, gdzie zarówno wykrycie produktów ubocznych, jak i wydzielenie czystego produktu jest bardzo skomplikowane, a czasem praktycznie niewykonalne. Z wymienionych powodów przed reakcją tworzenia wiązania peptydowego stawia się trudny do spełnienia postulat: tworzenie jednego tylko produktu reakcji. Względy praktyczne skłaniają jednak eksperymentatora do posługiwania się

reakcjami, w których tworzą się również produkty uboczne. W takim przypadku jest rzeczą niezbędną dysponowanie dogodnym sposobem oddzielania produktów ubocznych od właściwego produktu.

Rozpatrując problem jednorodności produktu należy uwzględnić zarówno możliwość tworzenia związków o innej budowie chemicznej niż żądany produkt, jak i powstawanie izomerów optycznych.

Zagadnienie jednorodności chemicznej wiąże się z występowaniem w cząsteczce każdego aminokwasu co najmniej dwu reaktywnych grup funkcyjnych: grupy aminowej i grupy karboksylowej. Aminokwasy zasadowe zawierają dodatkową grupę aminową lub guanidynową, aminokwasy kwaśne — dodatkową grupę karboksylową. Niekiedy w łańcuchu bocznym występuje grupa hydroksylowa, tiolowa i inne. Jest więc rzeczą konieczną przeprowadzenie zarówno aminokwasu (lub peptydu) acylującego, zwanego *karboksykomponentem*, jak i acylowanego, zwanego *aminokomponentem*, w takie pochodne, które zabezpieczą przed reakcją wszystkie grupy z wyjątkiem uczestniczących w tworzeniu wiązania peptydowego.



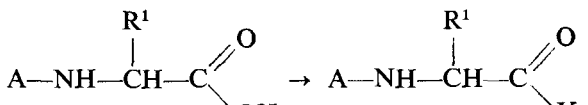
(a) (b) (c)

Grupy ochronne spełniające wymogi stawiane syntezie peptydów (trwałość osłony w trakcie syntezy, możliwość usunięcia bez naruszania wiązania peptydowego) zostały omówione w rozdz. 15.

Innym źródłem niejednorodności chemicznej produktu jest wielokierunkowość reakcji stosowanych do tworzenia wiązania peptydowego. Zagadnienie to będzie omawiane w dalszych częściach tego rozdziału.

Racemizacja aminokwasu acylującego jest potencjalnym źródłem najbardziej kłopotliwych produktów ubocznych — izomerów optycznych. Trudności związane z oddzielaniem izomerów optycznych wzrastają w miarę rozmiarów cząsteczki peptydu. W rezultacie, wskutek gromadzenia się niewłaściwych epimerów w każdym etapie syntezy, może powstać złożona mieszanina związków wysokocząsteczkowych o niewielkiej zawartości właściwego produktu. Wynika stąd konieczność stosowania takich grup zabezpieczających i takich sposobów prowadzenia syntezy, które dają gwarancję otrzymania produktu o wysokim stopniu czystości. W trakcie tworzenia wiązania peptydowego aminokwas acylujący jest najbardziej narażony na racemizację.

Aminokwas acylujący przeprowadzany jest przed reakcją tworzenia wiązania peptydowego w aktywne połączenie (a'), w którym



(a) (a')

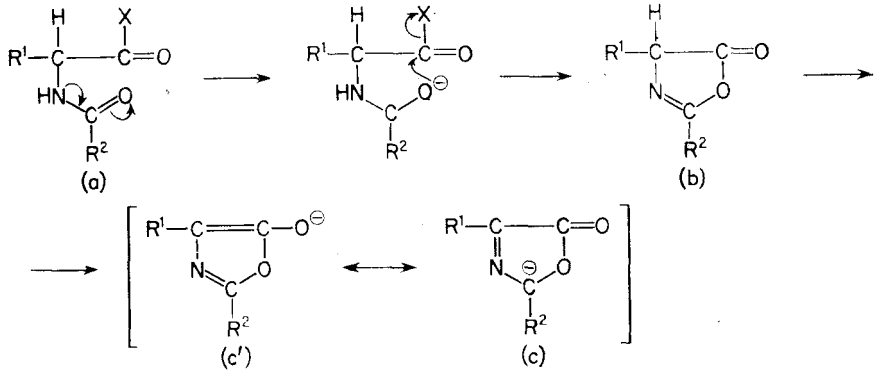
Tabela 17.1

Dane fizyczne niektórych peptydów

Substrat z wolną grupą karboksylową (karboksykomponent)		Substrat z wolną grupą aminową (aminokomponent)		Produkt				
				wzór		t. t. [°C]	$[\alpha]_D$	rozpuszczalnik
Z-Ser—OH	*1*	H—Ala—OMe	*2*	Z-Ser—Ala—OMe	*3*	113–114	−31,0	metanol
Z-Phe—OH	*4*	H—Tyr—OEt	*5*	Z-Phe—Tyr—OEt	*6*	159–160	−9,1	etanol
Boc-Gly—OH	*7*	H—Pro—OMe	*8*	Boc-Gly—Pro—OMe	*9*	66–67	−69,0	chloroform
Z-Gly—OH	*10*	H—Gly—OEt	*11*	Z-Gly—Gly—OEt	*12*	80–81	—	
Z-Gly—OH	*13*	H—Tyr—OEt	*14*	Z-Gly—Tyr—OEt	*15*	126–127	+19,2	etanol
Z-Leu—OH	*16*	H—Phe—OEt	*17*	Z-Leu—Phe—OEt	*18*	95–96	−21,6	etanol
Z-Phe—OH	*19*	H—Gly—OBzl	*20*	Z-Phe—Gly—OBzl	*21*	137–139	−8,4	kwas octowy
Z-Tyr—OH	*22*	H—Ser—OMe	*23*	Z-Tyr—Ser—OMe	*24*	152	−3,1	metanol
Z-Val—OH	*25*	H—Val—OBzl	*26*	Z-Val—Val—OBzl	*27*	111–112	−9,8	octan etylu
Z-Val—OH	*28*	H—Val—OMe	*29*	Z-Val—Val—OMe	*30*	107–109	−21,0	etanol
Z-Val—OH	*31*	H—Val—OBu^t†	*32*	Z-Val—Val—OBu^t	*33*	67–70	−40,0	metanol
Z-Val—OH	*34*	H—Gly—OEt	*35*	Z-Val—Gly—OEt	*36*	166–167	−31,0	metanol
Z-Val—OH	*37*	H—Leu—OMe	*38*	Z-Val—Leu—OMe	*39*	93–96	−39,0	kwas octowy
Z-Val—OH	*40*	H—Tyr—OEt	*41*	Z-Val—Tyr—OEt	*42*	145–147	+34,0	chloroform
Z-Ala—OH	*43*	H—Gly—OEt	*44*	Z-Ala—Gly—OEt	*45*	100–103	−28,0	metanol
Z-Phe—OH	*46*	H—Val—OMe	*47*	Z-Phe—Val—OMe	*48*	111–113	−8,9	dimetyloformamid
Z-Ile—OH	*49*	H—Gly—OBu^t	*50*	Z-Ile—Gly—OBu^t	*51*	133–134	−23,0	etanol
Z-Phe—OH	*52*	H—Val—OBu^t	*53*	Z-Phe—Val—OBu^t	*54*	101–106	−19,0	metanol
Z-Pro—OH	*55*	H—Leu—OBu^t	*56*	Z-Pro—Leu—OBu^t	*57*	89–90	−79,0	metanol
Z-Pro—OH	*58*	H—Val—OBu^t	*59*	Z-Pro—Val—OBu^t	*60*	114–115	−34,0	dimetyloformamid
Z-Leu—OH	*61*	H—Gly—OEt	*62*	Z-Leu—Gly—OEt	*63*	102–104	−27,0	etanol
Z-Leu—OH	*64*	H—Ala—OBzl	*65*	Z-Leu—Ala—OBzl	*66*	111	−45,0	etanol
Z-Ser—OH	*67*	H—Leu—OBu^t	*68*	Z-Ser—Leu—OBu^t	*69*	94–95	−36,0	metanol
Z-Gly—OH	*70*	H—Gly—OBu^t	*71*	Z-Gly—Gly—OBu^t	*72*	olej	—	
Z-Thr—OH	*73*	H—Ala—OMe	*74*	Z-Thr—Ala—OMe	*75*	132–134	−34,0	metanol
Boc-Ile—OH	*76*	H—Gly—OMe	*77*	Boc-Ile—Gly—OMe	*78*	83–84	−11,0	dimetyloformamid
Boc-Phe—OH	*79*	H—Gly—OEt	*80*	Boc-Phe—Gly—OEt	*81*	89–90	−4,3	etanol
Pht-Gly—OH	*82*	H—Gly—OEt	*83*	Pht-Gly—Gly—OEt	*84*	194–195	—	

† Bu^t oznacza *tert*-butyl.

Y jest atomem lub grupą atomów, które zwiększają ładunek dodatni karbonylowego atomu węgla, a tym samym ułatwiają atak nukleofilowy grupy aminowej drugiego z reagujących aminokwasów. Obecność atomu węgla o zmniejszonej gęstości elektronowej sprzyja odłączeniu atomu wodoru związanego z atomem węgla α. Ponowne przyłączenie może prowadzić do zmienionej konfiguracji. Odłączanie atomu wodoru zachodzi szczególnie łatwo w obecności silnych zasad. Racemizacja aminokwasu acylującego może również zachodzić poprzez tworzenie produktu pośredniego — oksazolonu (b).



Reakcji tej ulegają aminokwasy, których grupa aminowa jest zabezpieczona grupą acylową (np. benzoilową lub acetylową). Oksazolon mogą tworzyć peptydy angażując w tę reakcję resztę aminokwasu C-końcowego. Utworzony oksazolon (b) w obecności zasad z łatwością traci proton tworząc jon (c), czemu sprzyja powstawanie struktury typu oksazolu (c'). Związki acylujące, które mogą tworzyć oksazolon, szczególnie łatwo ulegają racemizacji.

W reakcji tworzenia wiązania peptydowego stosuje się szereg związków o ogólnym wzorze a'. Do częściej stosowanych należą azydki, bezwodniki oraz niektóre typy estrów. W zależności od trwałości związku a, reakcję a → a' prowadzi się albo niezależnie od planowanego terminu prowadzenia reakcji acylowania (związki trwałe, często sprzedawane przez wyspecjalizowane firmy produkujące odczynniki), albo otrzymuje tuż przed reakcją acylowania. W tym drugim przypadku czas przewidziany na reakcję a → a' może być ściśle określony i uwarunkowany z jednej strony szybkością tej reakcji, a z drugiej możliwością przekształcenia związku a' w niepożądane produkty uboczne, między innymi w izomery optyczne. Dane fizyczne niektórych peptydów podano w tab. 17.1.

17.2. SPOSOBY PROWADZENIA SYNTEZY PEPTYDÓW

Syntezę peptydu zbudowanego z n reszt aminokwasowych można przeprowadzić za pomocą jednego z niżej omówionych sposobów:

1. Do aminokwasu pierwszego przyłącza się aminokwas drugi, co jest możliwe wtedy, gdy w aminokwasie pierwszym zabezpieczona jest grupa karboksylowa, a w aminokwasie drugim — grupa aminowa. Z otrzymanego, chronionego dipeptydu usuwa się ochronę grupy aminowej i do otrzymanego związku dołącza następny aminokwas z zabezpieczoną grupą aminową. Otrzymuje się chroniony tripeptyd, z którego, postępując w opisany już sposób, można otrzymać kolejno tetra-, penta- heksa-, ...-peptyd. W ten sposób można otrzymać peptyd o wymaganej sekwencji i rozmiarach, przedłużając łańcuch za każdym razem o jeden aminokwas. Postępowanie to nazywane jest *stopniowym przedłużaniem łańcucha.*

2. Otrzymuje się dwa fragmenty (segmenty), np. jeden zawierający aminokwasy od pierwszego do trzeciego, a drugi od czwartego do n-tego. Pierwszy z wymienionych frag-

mentów miałby wolną grupę aminową, drugi wolną grupę karboksylową. Ich połączenie dałoby wymagany peptyd. Peptyd większych rozmiarów można otrzymać łącząc kolejno kilka fragmentów ze sobą; ten sposób nazywa się *łączeniem fragmentów* (lub *segmentów*) *peptydowych.*

Stopniowego przedłużania łańcucha od N-końca nie stosuje się zupełnie, ze względu na możliwość powstawania oksazolonu na każdym etapie syntezy.

Wybór określonego sposobu prowadzenia syntezy peptydu jest zagadnieniem złożonym i wymaga indywidualnego rozpatrzenia każdego zamierzenia. Uwzględnia się przy tym następujące aspekty:

Stopniowe przedłużanie łańcucha pozwala uniknąć powstawania izomerów optycznych, jeśli stosuje się nieracemizujące pochodne aminokwasów, takie jak np. benzyłoksykarbonylowe i *tert*-butyloksykarbonylowe. Istnieje uzasadniona względami ekonomicznymi możliwość stosowania nadmiaru związku acylującego. Zapewnia to całkowite acylowanie związku acylowanego, które ze względu na duże rozmiary jest substratem najdroższym. Oddzielenie nadmiaru związku acylującego w syntezie wyższych peptydów nie nastręcza zbyt dużo trudności, ze względu na znaczne różnice rozpuszczalności pomiędzy tym związkiem i powstającym produktem.

Synteza prowadząca poprzez łączenie fragmentów może być przeprowadzona znacznie szybciej. Poszczególne fragmenty mogą być wykonywane równolegle bądź to przez tego samego eksperymentatora, bądź też przez cały zespół.

Istnieje możliwość takiego doboru fragmentów i kolejności ich łączenia, by aminokwas sprawiający najwięcej kłopotów (np. tryptofan) włączyć do dużego peptydu w końcowej fazie syntezy.

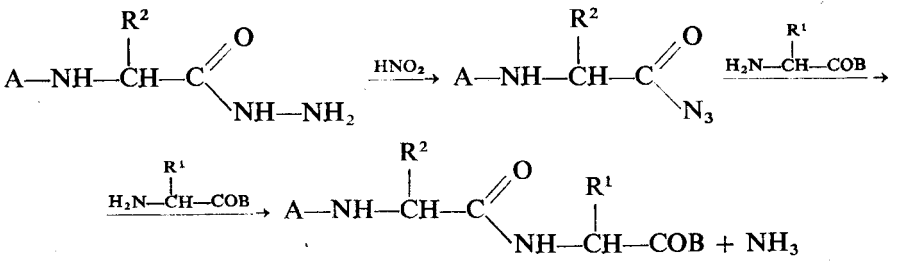
W reakcji łączenia fragmentów istnieje niebezpieczeństwo racemizacji aminokwasu C-końcowego peptydu acylującego, ze względu na możliwość tworzenia oksazolonu. Z tego powodu do łączenia fragmentów można stosować tylko niektóre metody tworzenia wiązania peptydowego (azydkowa i DCC z „dodatkami"), a podczas wykonywania reakcji należy zachować warunki zmniejszające możliwość racemizacji (obniżenie temperatury, unikanie nadmiaru zasady trzeciorzędowej, która często jest stosowana do uwalniania peptydu acylowanego z jego soli). Pożądane jest sprawdzenie czystości optycznej produktu. Stosowanie nadmiaru jednego z komponentów jest mniej racjonalne, ze względu na wysoki koszt każdego z nich. Usunięcie nieprzereagowanych substratów z surowego produktu może być trudnym zadaniem.

17.3. SYNTEZA PEPTYDÓW METODĄ AZYDKOWĄ

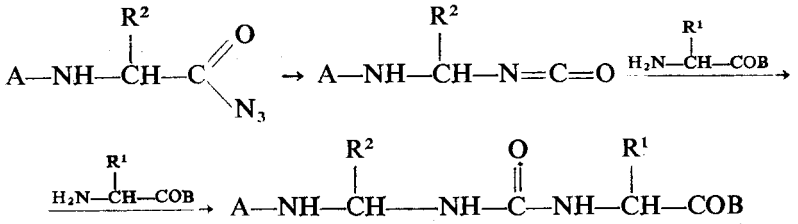
Podstawą *metody azydkowej* jest reakcja Curtiusa, dostosowana w latach pięćdziesiątych do wymagań współczesnej chemii peptydów [1]. Metoda ta jest stosowana głównie do łączenia fragmentów peptydowych. Jej zaletą jest możliwość uniknięcia racemizacji, nawet w przypadkach, gdy teoretycznie istnieje możliwość tworzenia oksazolonu, pod warunkiem jednak, że przestrzega się ustalonego sposobu postępowania.

Ester peptydu z zabezpieczoną grupą aminową przeprowadza się w odpowiedni hydrazyd, działając hydratem hydrazyny. Hydrazyd, przeważnie związek krystaliczny i trwały, przeprowadza się następnie w nietrwały azydek. Azydek peptydu bez wyodrębniania

poddaje się reakcji z aminokwasem lub peptydem z wolną grupą aminową:



Mankamentem tej metody są zachodzące reakcje uboczne. Azydek peptydu podczas przechowywania, a także w trakcie wolno przebiegającej reakcji, zwłaszcza w wyższej temperaturze, ulega *przegrupowaniu Curtiusa*, które prowadzi do powstawania izocyjanianu. Izocyjanian reaguje z wolną grupą aminową aminokomponentu, dając pochodne mocznika:



Powstający produkt uboczny, zwłaszcza w syntezach wyższych peptydów, ma właściwości fizyczne zbliżone do właściwości produktu głównego i jego oddzielenie może stanowić trudny do pokonania problem.

17.3.1. Otrzymywanie azydku peptydu

Do roztworu przygotowanego z 24 cm^3 roztworu kwasu solnego o stężeniu 3 mol/dm^3 i 150 cm^3 lodowatego kwasu octowego dodaje się 0,03 mola cząsteczek hydrazydu peptydu. Roztwór ochładza się do temp. $-10°C$ i dodaje 2,2 g azotynu sodowego w 20 cm^3 wody. Temperaturę $-10°C$ utrzymuje się przez 10 min, po czym dodaje 500 cm^3 zimnej wody. Otrzymany roztwór ekstrahuje się pięciokrotnie (po 150 cm^3) chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemywa się wodą, a następnie nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego. Jeśli azydek słabo rozpuszcza się w chloroformie, można dodać około 100 cm^3 octanu etylu. Roztwór należy ochłodzić i w miarę możliwości szybko użyć do następnej reakcji.

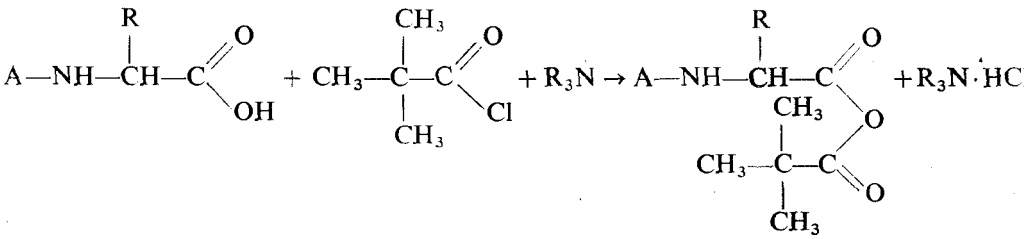
17.3.2. Otrzymywanie peptydu przez acylowanie azydkiem peptydu

Ochłodzony roztwór azydku peptydu miesza się z 0,03 mola cząsteczek aminokomponentu. Jeśli aminokomponent użyto w postaci soli (chlorowodorek, bromowodorek, trifluorooctan), dodaje się 0,03 mola cząsteczek N-metylomorfiny. Mieszaninę pozostawia się na

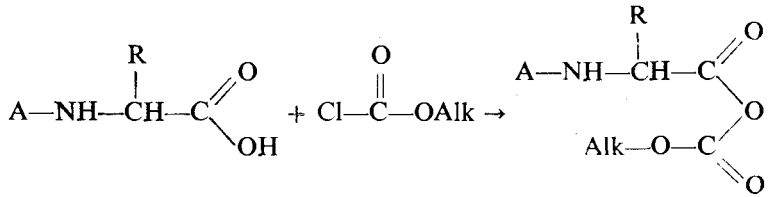
noc, mieszając w temp. 0°C, a następnie odstawia na 2 h w temperaturze pokojowej. Wyższe peptydy wytrąca się przez dodanie octanu etylu. Peptydy lepiej rozpuszczalne pozostawia się w roztworze. Roztwór przemywa się kolejno dwumolowym roztworem kwasu solnego, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym i odsączeniu środka suszącego roztwór odparowuje się do sucha, a pozostałość krystalizuje. Wydajność chronionego peptydu 70–80%.

17.4. SYNTEZA PEPTYDÓW METODĄ MIESZANYCH BEZWODNIKÓW

Aminokwas lub peptyd z zablokowaną grupą aminową tworzy z chlorkiem kwasowym, w obecności aminy trzeciorzędowej, mieszany bezwodnik, który następnie reaguje z aminokomponentem. Chlorek kwasowy winien być tak dobrany, by otrzymany mieszany bezwodnik dawał jeden tylko produkt acylowania. Z tego względu w praktyce znalazły zastosowanie: chlorek kwasu piwalowego oraz monochlorki kwasu węglowego (chloromrówczany). W pierwszym przypadku tworzenie drugiego produktu acylowania jest ograniczone, ze względu na efekt steryczny reszty kwasu piwalowego, a także dodatni efekt indukcyjny grupy izobutylowej.



W przypadku drugim, sąsiedztwo atomu tlenu i związane z tym podwyższenie gęstości elektronowej wokół karbonylowego atomu węgla reszty kwasu węglowego zmniejsza możliwość powstawania niepożądanego



(a)

produktu ubocznego. Zawartość produktu ubocznego w przypadku użycia chloromrówczanu izobutylu dla większości aminokwasów jest niska, poniżej 1%. Jedynie walina i izoleucyna ze względów sterycznych dają produkt uboczny w granicach od 3 do 8% [2].

Metoda mieszanych bezwodników jest stosowana zarówno do syntezy peptydów o niższych jak i wyższych cząsteczkach. Jeśli reakcja prowadzona jest w odpowiednich

warunkach, uzyskuje się dobre wydajności i nie obserwuje się racemizacji. Ważne jest, by od momentu dodania chlorku do dodania aminokomponentu upłynęło 2–4 min. Jest to czas wystarczający do utworzenia bezwodnika (a) z dobrą wydajnością, a jednocześnie na tyle krótki, by nie dopuścić do dającej się zaobserwować racemizacji. Zarówno zwiększanie jak i zmniejszanie tego czasu jest niepożądane. Reakcja powinna przebiegać w niskiej temperaturze. Najlepsze rezultaty uzyskuje się, gdy do tworzenia bezwodnika użyje się chloromrówczanu izobutylu. Nieco gorsze rezultaty daje chloromrówczan etylu. Jako zasadę trzeciorzędową najlepiej jest użyć N-metylomorfolinę. Gdy budowa użytych substratów wyklucza możliwość racemizacji (np. benzyloksykarbonylowe pochodne aminokwasów jako związki acylujące, D,L-aminokwas itp.), można stosować trietyloaminę.

17.4.1. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu metodą mieszanych bezwodników z użyciem chlorku piwaloilu [3]

Do 40 cm^3 chloroformu dodaje się 50 mmoli cząsteczek pirydyny (4 cm^3) i 50 mmoli cząsteczek N-etylomorfoliny (7 cm^3). W otrzymanym roztworze rozpuszcza się 50 mmoli cząsteczek N-chronionego aminokwasu. Roztwór ochładza się do temp. od $-5°$ do $-10°C$. Do roztworu tego, intensywnie mieszając i chłodząc, dodaje się 50 mmoli cząsteczek chlorku piwaloilu (6,0 g) w 10 cm^3 chloroformu z taką szybkością, by temperatura nie przekroczyła $+10°C$. Po dodaniu całej porcji chlorku utrzymuje się jeszcze przez 5 min temperaturę w granicach od $+5$ do $+10°C$, a następnie ochładza do $-10°C$. Do mieszaniny tej, intensywnie mieszając i chłodząc, dodaje się 50 mmoli cząsteczek aminokomponentu w 10 cm^3 chloroformu z taką szybkością, by mieszanina miała temperaturę poniżej $+15°C$. Po dodaniu całej porcji, gdy temperatura spadnie do $0°C$, przerywa się chłodzenie, a mieszaninę pozostawia w temperaturze pokojowej na 30 min. Chloroform oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się 200 cm^3 octanu etylu i przemywa kolejno roztworem kwasu solnego o stężeniu 1 mol/dm^3, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu i wodą. Jeśli związek jest nierozpuszczalny w octanie etylu, należy go rozcierać w wymienionych roztworach i dobrze przemyć wodą. Po wysuszeniu roztworu produktu w octanie etylu za pomocą bezwodnego siarczanu magnezowego i oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się surowy produkt. Po krystalizacji (np. octan etylu–eter naftowy, chloroform–eter naftowy) otrzymuje się 70–80% chronionego peptydu.

17.4.2. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu metodą mieszanych bezwodników z użyciem chloromrówczanu izobutylu [4]

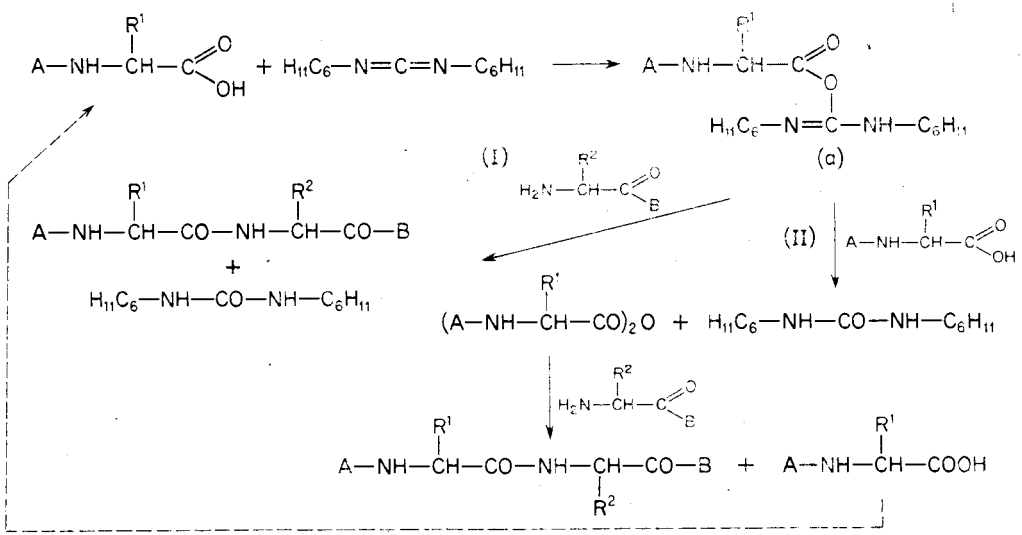
Roztwór 10 mmoli cząsteczek N-chronionego aminokwasu (lub peptydu) w 500 cm^3 suchego tetrahydrofuranu ochładza się, mieszając, do temp. $-15°C$ i dodaje 10 mmoli cząsteczek N-metylomorfoliny (1,10 cm^3), a następnie 10 mmoli cząsteczek chloromrówczanu izobutylu (1,39 cm^3). Po 4 minutach dodaje się 10,5 mmola cząsteczek aminokomponentu. Jeśli do reakcji bierze się aminokomponent w postaci chlorowodorku lub innej

soli, należy uprzednio przygotować mieszaninę równomolowych ilości soli i metylomorfoliny w 20 cm^3 suchego dimetyloformamidu. Po 5 minutach łaźnię chłodzącą usuwa się i pozostawia mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej na 1 h, po czym zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje mieszaniną chloroformu (15 cm^3), octanu etylu (85 cm^3) oraz wody (10 cm^3). Całość wstrząsa się silnie do rozpuszczenia osadu, usuwa warstwę wodną, a organiczną przemywa kolejno, porcjami po 10 cm^3, roztworem kwasu solnego o stężeniu 1 mol/dm^3 (gdy peptyd zawiera grupę *tert*-butyloksykarbonylową, stosuje się roztwór kwasu cytrynowego o stężeniu 1 mol/dm^3), nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Roztwór suszy się bezwodnym siarczanem sodowym, a po odsączeniu środka suszącego odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z układu octan etylu–eter naftowy. Wydajność chronionego peptydu 75–95%.

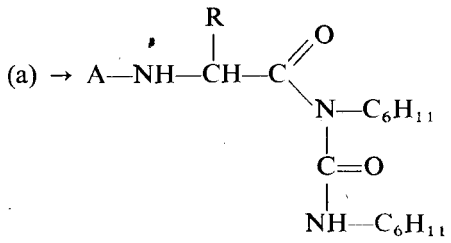
17.5. SYNTEZA PEPTYDÓW METODĄ KARBODIIMIDOWĄ

W metodzie tej stosuje się N,N'-dipodstawione pochodne karbodiimidu jako substancje sprzęgające. Najczęściej stosuje się N,N'-dicykloheksylokarbodiimid (DCC) [5].

Aminokwas z wolną grupą karboksylową reaguje z N,N'-dicykloheksylokarbodiimidem dając O-acylo-N,N'dicykloheksyloizomocznik (a). Związku tego nie wyodrębnia się; reaguje on z aminokwasem posiadającym wolną grupę aminową dając żądany peptyd (droga I). W obecności nadmiaru aminokwasu acylującego lub w warunkach nie sprzyjających acylowaniu na drodze (I) możliwa jest reakcja O-acylo-N,N'-dicykloheksyloizomocznika z drugą cząsteczką aminokwasu acylującego (droga II). Symetryczny bezwodnik daje żądany peptyd reagując z aminokomponentem, a powstająca cząsteczka aminokwasu acylującego może być ponownie użyta do tworzenia związku acylującego (a). Bilans materiałowy jest więc identyczny, niezależnie od tego, czy peptyd tworzy się na drodze (I), czy (II).



Inna reakcja uboczna, przegrupowanie czterocentrowe O-acylo-N,N'-dicykloheksyloizomocznika (a) do N-acylo-N,N'-dicykloheksylomocznika (b) prowadzi do utraty części związku acylującego



(b)

i utrudnia wydzielenie czynnego produktu [6]. Na reakcję tę narażone są szczególnie aminokwasy z zawadą przestrzenną (walina i izoleucyna) [7]. Reakcja powstawania N-acylowej pochodnej dicykloheksylomocznika zachodzi szczególnie łatwo w dimetyloformamidzie, w nieco mniejszym stopniu w tetrahydrofuranie. Najmniejsze ilości związku (b) otrzymuje się w chlorku metylenu i acetonitrylu. Ostatnie z wymienionych rozpuszczalników są zalecane w tej metodzie, jeśli tylko ich użycie jest możliwe, ze względu na rozpuszczalność substratów. Zmniejszenie ilości produktu przegrupowania można uzyskać przez obniżenie temperatury reakcji. Ponieważ z dwu konkurujących ze sobą reakcji przegrupowanie jest reakcją jednocząsteczkową, a tworzenie peptydu reakcją dwucząsteczkową, zwiększenie stężenia substratów sprzyja tej ostatniej. Dlatego zaleca się prowadzenie reakcji w możliwie małej objętości.

Reakcja tworzenia wiązania peptydowego metodą karbodiimidową może prowadzić do mieszaniny izomerów optycznych, jeśli istnieje możliwość tworzenia oksazolonu. Dlatego metoda ta nie znajduje zastosowania do łączenia fragmentów peptydowych, chyba że peptyd acylujący zawiera w pozycji C-końcowej resztę aminokwasu nie ulegającego racemizacji: glicyny lub proliny. Metoda karbodiimidowa jest dogodnym sposobem stopniowego przedłużania łańcucha peptydowego. W syntezach tych stosuje się pochodne aminokwasów, które nie ulegają racemizacji w trakcie tworzenia wiązania peptydowego: benzyloksykarbonylowe i *tert*-butyloksykarbonylowe.

17.5.1. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem DCC jako substancji sprzęgającej

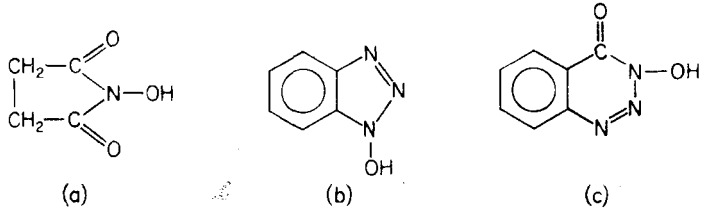
Do roztworu 10 mmoli cząsteczek N-chronionego aminokwasu w 20 cm^3 chlorku metylenu (lub acetonitrylu) dodaje się 10 mmoli cząsteczek aminokomponentu (jeśli wzięty do syntezy związek jest w formie chlorowodorku lub bromowodorku, należy dodać równomolową ilość N-metylomorfoliny lub trietyloaminy), a następnie po ochłodzeniu do temperatury około $-10°C$, mieszając, dodaje 2,06 g (10 mmoli) DCC w 20 cm^3 chlorku metylenu (lub acetonitrylu). Mieszanie w tej temperaturze kontynuuje się w ciągu 30 min, a następnie w temperaturze pokojowej przez dalsze 2 h. Odsącza się wydzielony osad

N,N'-dicykloheksylomocznika i przemywa go kilkoma porcjami rozpuszczalnika stosowanego w danej syntezie. Połączony przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 100 cm^3 octanu etylu z dodatkiem wody (10 cm^3). Warstwę organiczną przemywa się kolejno, trzykrotnie po 10 cm^3, jednomolowym roztworem kwasu solnego, nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą. Roztwór suszy się bezwodnym siarczanem magnezowym lub sodowym. Po odsączeniu środka suszącego rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się, np. z układu octan etylu–eter naftowy. Wydajność chronionego peptydu 80–95%.

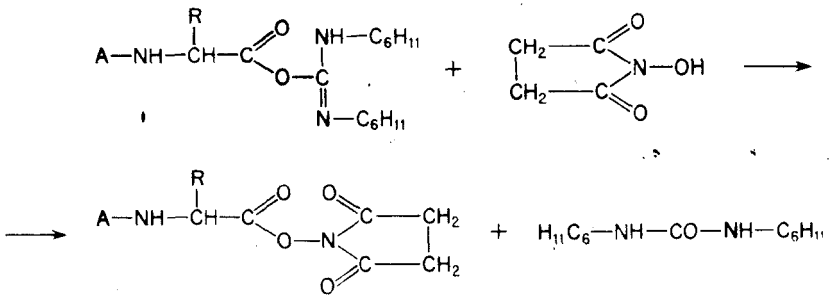
Uwaga! Podczas pracy z DCC należy zachować wyjątkową ostrożność, dłuższy kontakt ze skórą wywołuje egzemę, dostanie się do oczu grozi utratą wzroku.

17.6. SYNTEZA PEPTYDÓW METODĄ KARBODIIMIDOWĄ Z „DODATKAMI"

Znaczne zmniejszenie stopnia racemizacji oraz zahamowanie reakcji ubocznej, prowadzącej do powstania N-acylowej pochodnej dicykloheksylomocznika, uzyskuje się w metodzie karbodiimidowej w obecności pewnych substancji, zwanych „dodatkami". Najczęściej stosowanymi „dodatkami" są N-hydroksysukcynoimid [8] (a), N-hydroksybenzotriazol [9] (b) oraz 3-hydroksy-4-keto-1,2,3-benzotriazyna [9] (c):



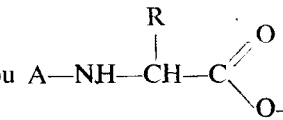
Związki te, będące silnymi nukleofilami, szybko reagują z O-acylową pochodną dicykloheksylomocznika, zapobiegając tym samym tworzeniu oksazolonu oraz N-acylowej pochodnej dicykloheksylomocznika. W wyniku wspomnianej reakcji powstaje aktywny ester, który reaguje z aminokomponentem tworząc peptyd. Metoda karbodiimidowa z „dodatkami" nadaje się do łączenia fragmentów peptydowych.

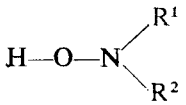


17.6.1. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem DCC w obecności „dodatków"

Reakcję oraz wyodrębnianie produktu prowadzi się jak w **17.5.1** z tą tylko różnicą, iż przed dodaniem DCC dodaje się do roztworu 12 mmoli cząsteczek jednego z wymienionych w podrozdz. 17.6 związków (a, b lub c).

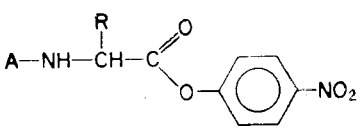
17.7. SYNTEZA PEPTYDÓW METODĄ AKTYWNYCH ESTRÓW

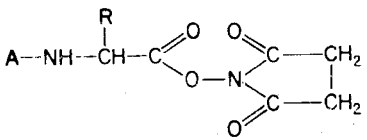
Estry typu  , gdzie R^1 jest grupą atomów silnie przyciągającą elektrony, odznaczają się zwiększoną zdolnością ulegania atakowi czynnika nukleofilowego na atom węgla karbonylowego i związaną z tym zdolnością tworzenia peptydu. Związki tego typu w chemii peptydów mają nazwę *estrów aktywnych*. Najliczniejszą grupę estrów aktywnych, których przydatność do syntezy peptydów została potwierdzona, stanowią związki otrzymywane z fenoli posiadających podstawniki elektroujemne ($-NO_2$, $-Cl$, $-F$) oraz z pochodnych hydroksyloaminy typu



Estry aktywne otrzymuje się z N-chronionych aminokwasów oraz odpowiednich związków zawierających grupę hydroksylową przez sprzęganie za pomocą DCC. Podczas syntezy estru aktywnego tą metodą może nastąpić racemizacja, jeśli struktura związku dopuszcza możliwość tworzenia oksazolonu. W trakcie tworzenia wiązania peptydowego z udziałem estru aktywnego racemizacja na ogół nie zachodzi.

Estry aktywne benzyloksykarbonylowych i *tert*-butyloksykarbonylowych pochodnych aminokwasów są często stosowane do przedłużania łańcucha peptydowego. W wyniku reakcji powstaje tylko jeden produkt o budowie peptydowej; koprodukt reakcji — fenol lub pochodna hydroksyloaminy daje się stosunkowo łatwo usunąć przez wymywanie, zwłaszcza w przypadkach, gdy peptyd jest związkiem wysokocząsteczkowym, słabo rozpuszczalnym w większości rozpuszczalników. Do najczęściej stosowanych estrów aktywnych zalicza się estry *p*-nitrofenylowe [10] oraz N-hydroksysukcynoimidowe [11]:





17.7.1. Otrzymywanie aktywnych estrów *p*-nitrofenylowych

Do ochłodzonego do temp. 0°C roztworu 0,10 mola cząsteczek N-chronionego aminokwasu oraz 0,12 mola cząsteczek *p*-nitrofenolu w 200 cm^3 octanu etylu dodaje się 20,6 g (0,10 mola) N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu i przechowuje mieszaninę reakcyjną w tej temperaturze przez 30 min. Zaprzestaje się chłodzenia i mieszaninę pozostawia w temperaturze pokojowej. Po 1–2 h odsącza się N,N'-dicykloheksylomocznik, osad przemywa octanem etylu, a następnie połączone przesącze odparowuje do sucha. Pozostałość krystalizuje się z etanolu lub izopropanolu. Wydajność estrów *p*-nitrofenylowych 80–90%. Dane fizyczne podane są w tab. 17.2.

Tabela 17.2

Estry *p*-nitrofenylowe N-pochodnych aminokwasów

Ester *p*-nitrofenylowy	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$	Temp. [°C]	Rozpuszczalnik
Z-L-alaniny	79–80	−38,1	25	$AcOC_2H_5$ (c = 1,4)
Z-L-asparaginy	165–166	−31,5	25	DMF† (c = 2)
Z-O-benzylo-L-tyrozyn	148–150	−9,0	25	DMF (c = 2)
Z-glicyny	128			—
Z-L-fenyloalaniny	126–127	−24,9	23	DMF (c = 2)
Z-L-izoleucyny	60–62	−15,5	25	DMF (c = 2)
Z-L-leucyny	95	−33,5	20	DMF (c = 2)
Z-L-metioniny	96–97	−33,8	20	DMF (c = 2)
Z-L-proliny	94–96	−68,0	25	DMF (c = 2)
Z-L-seryny	116–118	−32,0	24	DMF + 1%-owy CH_3COOH (c = 1)
Z-L-tryptofanu	105	− 4,5	25	DMF (c = 2)
Z-L-treoniny	93–95	−24,0	22	DMF (c = 2)
Z-L-waliny	66–67	−25,0	25	DMF (c = 2)
Boc-L-alaniny	83	−52,5	22	DMF (c = 2)
Boc-L-asparaginy	178–180	−36,0	22	DMF (c = 2)
Boc-L-fenyloalaniny	132	−21,0	22	DMF (c = 2)
Boc-L-glutaminy	154–155	−35,0	25	DMF (c = 1)
Boc-glicyny	70–71			—
Boc-L-izoleucyny	62–63	−32,5	20	DMF (c = 2)
Boc-L-leucyny	94–95	−48,0	25	DMF (c = 0,9)
Boc-L-metioniny	97–98	−50,6	27	metanol (c = 1,2)
Boc-L-treoniny	98–100	−40,0	20	DMF (c = 1)
Boc-L-tyrozyny	164–166	+12,3	22	dioksan (c = 1)
Boc-L-waliny	74–66	−38,4††	20	dioksan (c = 1)

† Dimetyloformamid.
†† $[\alpha]_{578}$.

17.7.2. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem estrów *p*-nitrofenylowych

Do roztworu 5 mmoli cząsteczek estru *p*-nitrofenylowego N-chronionego aminokwasu w 20 cm^3 chloroformu dodaje się 5 mmoli cząsteczek aminokomponentu. Zamiast aminokomponentu z wolną grupą aminową można użyć równoważnych ilości soli (np. chlorowodorku) i zasady trzeciorzędowej (N-metylomorfoliny lub trietyloaminy). Należy unikać

nadmiaru zasady trzeciorzędowej! Jasnożółty roztwór pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zadaje octanem etylu (50 cm^3) i wodą (10 cm^3). Warstwę organiczną przemywa się kolejno, porcjami po 10 cm^3, wodą, jednomolowym roztworem amoniaku, wodą, jednomolowym roztworem kwasu solnego i ponownie wodą. Po wysuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość krystalizuje (np. z rozcieńczonego etanolu).

W przypadkach, gdy aminokomponent jest substancją wysokocząsteczkową, reakcję prowadzi się w dimetyloformamidzie (świeżo przedestylowanym). Rozpuszczalnika bierze się tyle, by, jeśli to w rozsądnych granicach możliwe, cała ilość aminokomponentu znalazła się w roztworze. Stosuje się dwukrotny nadmiar estru aktywnego. Po zakończeniu reakcji roztwór rozcieńcza się dziesięciokrotną objętością octanu etylu lub chloroformu. Wytrącony osad przemywa się kilkakrotnie, na zmianę octanem etylu i chloroformem. Wydajność chronionego peptydu powyżej 90%.

17.7.3. Otrzymywanie aktywnych estrów N-hydroksysukcynoimidowych

Do ochłodzonego do temp. 0°C roztworu 0,1 mola cząsteczek N-chronionego aminokwasu i 0,1 mola cząsteczek N-hydroksysukcynoimidu w 200 cm^3 dioksanu dodaje się 20,6 g (0,1 mola) N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu rozpuszczonego w małej ilości tego samego rozpuszczalnika. Mieszaninę pozostawia się na noc w lodówce, a następnie 1 h w temperaturze pokojowej. Osad dicykloheksylomocznika odsącza się i przemywa dioksanem. Połączone przesącze odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej po zadaniu małą ilością eteru zwykle krystalizuje. Wydajność surowego estru N-hydroksysukcynoimidowego przekracza 90%. Krystalizacja z izopropanolu daje 50–90% czystego estru N-hydroksysukcynoimidowego. Dane fizyczne estrów N-hydroksysukcynoimidowych N-chronionych aminokwasów zebrane są w tab. 17.3 i 17.4.

Tabela 17.3

Estry N-hydroksysukcynoimidowe benzyloksykarbonyloaminokwasów

Ester N-hydroksysukcynoimidowy benzyloksykarbonyloaminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$ dioksan ($c = 2$)	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Wydajność [%]
L-Alaniny	123–124	−37,2	izopropanol	65
L-Asparaginy	129–130	−27,5†	DMF/izopropanol	45
γ-Estru metylowego kwasu L-glutaminowego	107–108	−23,3	izopropanol	53
L-Fenyloalaniny	140–141	−17,3	$CHCl_3$/eter naftowy	76
Glicyny	113–114	—	CH_2Cl_2/eter naftowy	86
L-Izoleucyny	115–116	−15,5	izopropanol	56
L-Leucyny	116–117	−33,6	izopropanol	51
L-Metioniny	101–102	−15,9	izopropanol	59
L-Proliny	90	−54,0	izopropanol	78
L-Waliny	116–117	−25,1	izopropanol	53

† $[\alpha]_D$, dimetyloformamid ($c = 2$).

Tabela 17.4

Estry N-hydroksysukcynoimidowe *tert*-butyloksykarbonyloaminokwasów

Ester N-hydroksysukcynoimidowy *tert*-butyloksykarbonyloaminokwasu	T. t. [°C]	$[\alpha]_D$ dioksan ($c = 2$)	Rozpuszczalnik do krystalizacji	Wydajność [%]
L-Alaniny	143–144	−49,0	izopropanol	71
S-Benzylo-L-cysteiny	117–118	−54,0	izopropanol	49
L-Fenyloalaniny	152–153	−19,0	izopropanol	86
Glicyny	168–170	—		62
L-Izoleucyny	92–93	−26,5	eter diizopropylowy	61
L-Leucyny	116	−41,8	eter diizopropylowy	48
L-Metioniny	128–129	−20,6	izopropanol	59
L-Proliny	135–136	−55,3	izopropanol	74
L-Treoniny	134–135	−33,3†	eter	75
L-Tryptofanu	153–145	−22,4	izopropanol	37
L-Waliny	128–129	−37,0	CH_2Cl_2/metylocykloheksan	74

† $[\alpha]_D$, octan etylu ($c = 2$).

17.7.4. Postępowanie przy otrzymywaniu peptydu z użyciem estrów N-hydroksysukcynoimidowych

Do roztworu 5 mmoli cząsteczek estru hydroksysukcynoimidowego N-chronionego aminokwasu w 10 cm^3 dimetoksyetanu (lub tetrahydrofuranu) dodaje się 5 mmoli cząsteczek aminokomponentu (lub równomolowe ilości soli aminokomponentu i trietyloaminy). Mieszaninę pozostawia się na 20–60 min w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje 100 cm^3 wody. Wytrącony produkt oddziela się przez odsączenie, przemywa kolejno 10%-owym roztworem węglanu sodowego, wodą, jednomolowym roztworem kwasu solnego i wodą. Otrzymuje się surowy chroniony peptyd z wydajnością 75–100%.

Bibliografia

1. Erlanger B. P., Brand E., *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3508 (1951).
2. Bodanszky M., Tolle J. C., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **10**, 380 (1977).
3. Zaoral M., *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*, **27**, 1273 (1962).
4. Anderson G. W., Zimmerman J. F., Collahan F. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5012 (1967).
5. Sheehan J. C., Hess G. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1067 (1955).
6. Khorana H. G., *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 1087.
7. Izdebski J., Łebek M., Drabarek S., *Roczniki Chem.*, **51**, 81 (1977); Izdebski J., Kubiak T., Kunce D., Drabarek S., *Polish J. Chem.*, **52**, 539 (1978).
8. Wünsch E., Dress F., *Chem. Ber.*, **99**, 110 (1966).
9. König W., Geiger R., *Chem. Ber.*, **103**, 2024 (1970); König W., Geiger R., *ibid.*, **103**, 788 (1970).
10. Bodanszky M., Szelke M., Tomorkeny E., Weisz E., *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 1517; *Acta Chim. Hung.*, **11**, 179 (1957).
11. Anderson G. W., Zimmerman J. E., Callahan F., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3039 (1963).

Rozdział 18

REAKCJE FOTOCHEMICZNE

18.1. Cząsteczki w stanie wzbudzonym 851
18.2. Reaktywność w stanie wzbudzonym 853 18.2.1. Otrzymywanie kwasu fumarowego 854. 18.2.2. Otrzymywanie (Z)-azobenzenu 855. 18.2.3. Otrzymywanie jodków alkilowych 855. 18.2.4. Otrzymywanie 4-tetradecylobutanolidu i 5-tridecylopentanolidu 856. 18.2.5. Otrzymywanie ftalidu 857. 18.2.6. Otrzymywanie 3β-acetoksy-5,8-epidioksy-5α, 8α-ergosta-6,22-dienu 858
Bibliografia 858

18.1. CZĄSTECZKI W STANIE WZBUDZONYM

W wyniku absorpcji promieniowania widzialnego lub nadfioletowego cząsteczki związków organicznych przechodzą z elektronowego stanu podstawowego w elektronowy stan wzbudzony. W zależności od wielkości dostarczonej energii cząsteczki mogą znaleźć się w stanie wzbudzonym singletowym (sparowane spiny elektronów) lub też w stanie wzbudzonym trypletowym (niesparowane spiny elektronów). Wzbudzone cząsteczki posiadają krótki czas życia, w stanie singletowym około 10^{-9}–10^{-6} s, natomiast w stanie trypletowym około 10^{-3}–10 s. Oddając energię otoczeniu, cząsteczki wzbudzone mogą przechodzić na drodze bezpromienistej odpowiednio z wyższych stanów singletowych lub trypletowych do najniższego stanu singletowego lub trypletowego, a także z najniższego stanu singletowego do najniższego stanu trypletowego. Procesy promieniste odbywają się wyłącznie w czasie przejścia cząsteczki z najniższego stanu singletowego (*fluorescencja*) lub najniższego stanu trypletowego (*fosforescencja*) do stanu podstawowego. Cząsteczki znajdujące się w wyższych stanach wzbudzonych (singletowych i trypletowych) mogą ulegać jedynie procesom dysocjacji i izomeryzacji, natomiast, znajdujące się w najniższych stanach wzbudzonych mogą dodatkowo wchodzić w reakcje chemiczne z innymi cząsteczkami. Wielkość energii zaabsorbowanej przez cząsteczki zależy od długości fali światła zaabsorbowanego i może być obliczona z wyrażenia:

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

Po przejściu do wielkości molowej energię tę wyraża wzór:

$$E[\mathrm{kJ/mol}] = \frac{11{,}96 \cdot 10^4}{\lambda[\mathrm{nm}]}$$

Niżej zestawiono zależność energii od długości fali dla kilku wybranych wartości λ:

	VIS				UV	
λ [nm]	800	600	500	400	300	200
E[kJ/mol]	149,5	199,4	239,3	299,1	398,8	598,1

Dla porównania w tabeli 18.1 podano energie niektórych wiązań chemicznych w temp. 25°C.

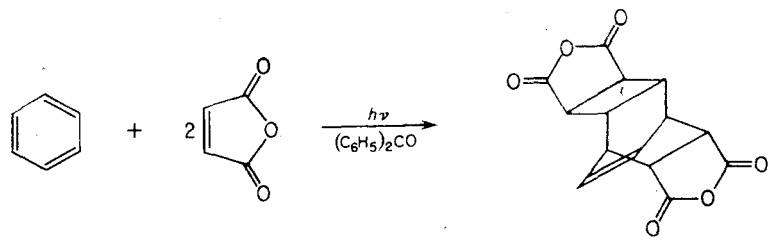
Tabela 18.1

Wartości energii niektórych wiązań

Wiązanie	E [kJ/mol]	Wiązanie	E [kJ/mol]
C=O	743,2	H—I	298,9
C=C	610,4	O—H	463,1
C—H	413,2	O—N	221,9
C—O	358,0	O—Cl	217,7
C—C	345,8	O—Br	201,0
C—Cl	339,1	N—H	387,3
C—Br	284,7	N—Cl	192,6
C—I	213,5	Br—Br	193,0
H—Br	366,4	I—I	151,1

Sensybilizacja. Przenoszenie energii wzbudzenia

Stan wzbudzony może być dezaktywowany w trakcie zderzeń przez przenoszenie energii, w postaci energii drgań, do otaczającego rozpuszczalnika lub do cząsteczek tego samego rodzaju. Przenoszenie energii następujące przez emisję lub reakcję z akceptorem zwane jest *sensybilizacją*. Sensybilizator (S) absorbuje kwanty promieniowania i przekazuje energię cząsteczkom akceptora (A), które nie mogą same absorbować energii w zakresie absorpcji sensybilizatora, ale wskutek tego rodzaju aktywacji mogą ulegać reakcjom fotochemicznym. Na przykład benzen ulega reakcji z bezwodnikiem maleinowym w obecności benzofenonu jako sensybilizatora już przy świetle dziennym:



benzen	$\lambda = 254$ nm,	$\varepsilon = 204$	akceptory
bezwodnik maleinowy	$\lambda = 290$ nm,	$\varepsilon = 13$	akceptory
benzofenon	$\lambda = 348$ nm,	$\varepsilon = 110$	sensybilizator

Mechanizm przekazywania energii przedstawia się następująco:

$$S \xrightarrow{h\nu} {}^1S^* \rightarrow {}^3S^* \qquad {}^3S^* + A \rightarrow (S \ldots A)^*$$

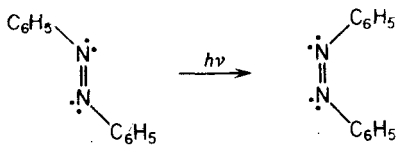
$$B + (S \ldots A)^* \xrightarrow{\text{reakcja}} BA + S$$

$$\text{lub} \ldots\ldots (S \ldots A)^* \rightarrow S + A^* \qquad B + A^* \xrightarrow{\text{reakcja}} BA$$

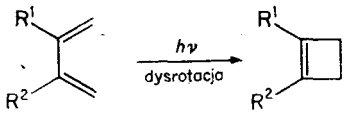
18.2. REAKTYWNOŚĆ W STANIE WZBUDZONYM

Jak już wcześniej wspomniano, cząsteczki znajdujące się w stanie wzbudzonym mogą ulegać procesom dysocjacji, izomeryzacji, bądź mogą wchodzić w reakcje z innymi cząsteczkami. W przypadku dwóch ostatnich procesów, gdy zachodzą one synchronicznie w układach π-elektronowych, ma to szczególne znaczenie, ponieważ stereochemia reakcji dla stanu wzbudzonego jest inna niż dla stanu podstawowego. W związku z powyższym, produkt reakcji fotochemicznej będzie inny, niż produkt reakcji termicznej. W niektórych przypadkach jedyną dozwoloną reakcją może być reakcja fotochemiczna (przebiegająca ze stanu wzbudzonego). Zagadnienia te ujęte są jakościowo w tzw. *regułach Woodwarda-Hoffmanna* [1–3], pozwalających przewidywać zarówno sposób prowadzenia reakcji (termicznie lub fotochemicznie), jak też budowę przestrzenną produktu. Przykładami reakcji zachodzących łatwo w stanie wzbudzonym są:

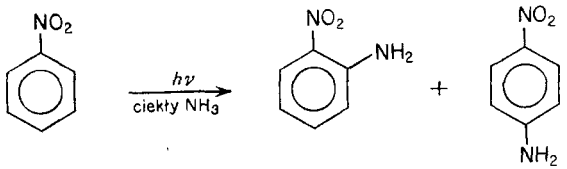
Izomeryzacja (*E*)-azobenzenu:



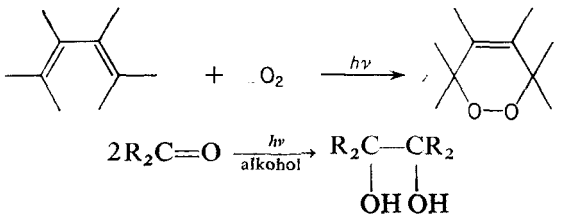
Reakcje elektrocykliczne:



Podstawienie aromatyczne:



Fotochemiczne utlenianie i redukcja:



Fotochemiczne wytwarzanie karbenów, nitrenów oraz rodników:

$$CH_2N_2 \xrightarrow{h\nu} :CH_2 + N_2 \qquad Ar{-}N_3 \xrightarrow{h\nu} Ar{-}\ddot{N}: + N_2$$

$$C_6H_5{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}Br \xrightarrow{h\nu} C_6H_5{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}\cdot + Br\cdot$$

Reakcje fotochemiczne, stanowiące niekiedy jedyny sposób otrzymywania określonego związku, mogą być prowadzone raczej na małą skalę (0,5–10 g). Przypadki procesów prowadzonych na dużą skalę preparatywną (powyżej 50 g) są rzadko spotykane. Fakt ten wynika z niskich na ogół wydajności (uwarunkowania steryczne utrudniają zderzenia w bardzo krótkim czasie życia cząsteczek wzbudzonych) oraz tworzenia się mieszanin produktów.

Uwagi ogólne

Reakcje prowadzone w zakresie promieniowania nadfioletowego wymagają używania naczyń wykonanych z kwarcu lub ze szkła Pyrex. W przypadku stosowania promieniowania widzialnego (w tym także reakcje zachodzące pod wpływem światła słonecznego) można stosować inne rodzaje szkła, najlepiej Quickifit albo Boral.

Przy wyborze źródła promieniowania musi być spełniony następujący warunek:

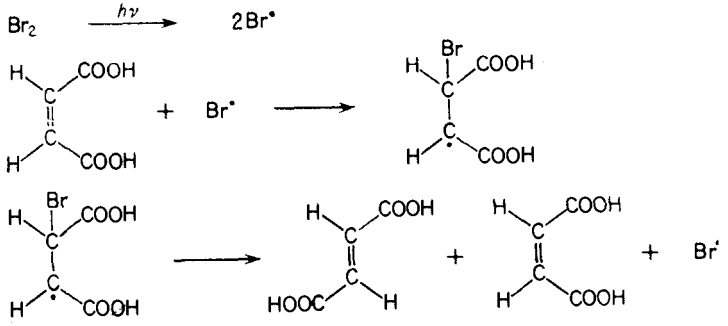
> Tylko promieniowanie zaabsorbowane w układzie może być efektywne w spowodowaniu przemiany chemicznej.

Jest to pierwsze prawo fotochemii, zwane *prawem Grotthussa–Drapera.*

W zakresie promieniowania widzialnego stosuje się dwa rodzaje lamp: lampy wolframowe lub lampy sodowe (promieniowanie *quasi*-monochromatyczne, 589 nm). Natomiast w zakresie nadfioletu używane są trzy rodzaje lamp rtęciowych, które emitują promieniowanie różnych długości fal: lampy niskociśnieniowe — 254 i 185 nm, lampy średniociśnieniowe — 366, 313, 302–297, 265, 254–238 nm, lampy wysokociśnieniowe — głównie około 300 nm. Dlatego też stosuje się je z filtrami lub monochromatorami.

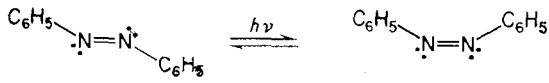
W przypadku reakcji fotosensybilizowanych bardzo ważną rolę odgrywa wybór sensybilizatora, który powinien dawać dobrą wydajność kwantową wzbudzonego stanu trypletowego i być bierny chemicznie względem reagentów i rozpuszczalnika.

18.2.1. Otrzymywanie kwasu fumarowego [4]



10 g kwasu maleinowego rozpuszcza się w 25 cm^3 wody i dodaje 3 cm^3 wody bromowej, po czym roztwór pozostawia się na świetle słonecznym. W przypadku słabego nasłonecznienia można skorzystać z lampy rtęciowej (ok. 2 min). Kwas fumarowy krystalizuje z roztworu po upływie 1–5 min, przy czym reagującą mieszaninę pozostawia się jeszcze na świetle słonecznym przez 30 min. Wytworzony kwas fumarowy odsącza się i suszy na powietrzu (t.t. 284–286°C, w zatopionej kapilarze). Wydajność reakcji waha się od 82% do 93%, w zależności od intensywności światła słonecznego. W przypadku pozostawienia naczynia z mieszaniną reakcyjną w ciemności, reakcja nie zachodzi.

18.2.2. Otrzymywanie (*Z*)-azobenzenu [5, 6]



W kolbie rozpuszcza się 2 g (*E*)-azobenzenu w 100 cm^3 oczyszczonego heksanu. Roztwór naświetla się przez 45 min lampą rtęciową (np. IR/UV typ L8/59) z odległości około 30 cm. Uzyskaną mieszaninę (*Z*)- i (*E*)-azobenzenu wprowadza się powoli na kolumnę chromatograficzną, wypełnioną 60 g aktywnego tlenku glinowego. Niezmieniony (*E*)-azobenzen wymywa się z kolumny heksanem, natomiast (*Z*)-azobenzen pozostaje zaadsorbowany na górze kolumny, w postaci barwnej strefy (w trakcie rozdzielania mieszaniny górna część kolumny powinna być zabezpieczona odpowiednim papierem przed dostępem światła, co zapobiega przemianie odmiany (*Z*) w odmianę (*E*)). W celu wydzielenia go, wyjmuje się ostrożnie słup adsorbentu z kolumny na szalkę Petriego, strefę zawierającą (*Z*)-azobenzen przenosi się do kolby stożkowej i wytrząsa z heksanem zawierającym 1% objętościowy metanolu (trzykrotnie porcjami po 100 cm^3). Kolejne roztwory odsącza się, całość przemywa 40 cm^3 wody, w celu usunięcia metanolu, i suszy bezwodnym siarczanem magnezowym. Heksan usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 22°C. Pozostałość krystalizuje się na zimno z najmniejszej ilości heksanu, otrzymując czysty (*Z*)-azobenzen o t.t. 70–71°C. Odparowanie heksanowego eluatu pod zmniejszonym ciśnieniem i krystalizacja pozostałości z gorącego heksanu prowadzi do wydzielenia (*E*)-azobenzenu o t.t. 67–68°C. Wydajność (*Z*)-azobenzenu niewielka.

18.2.3. Otrzymywanie jodków alkilowych [7]

W kolbie, zaopatrzonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz, umieszcza się 44,4 g (0,1 mola) tetraoctanu ołowiu i 900 cm^3 oczyszczonego tetrachlorku węgla. Po uruchomieniu mieszadła doprowadza się mieszaninę do wrzenia i naświetla lampą wolframową (najlepiej 500 W). Do wrzącej mieszaniny wkrapla się roztwór kwasu karboksylowego (0,1 mola cząsteczek) a następnie jodu (0,1 mola cząsteczek) w najmniejszych ilościach

Tabela 18.2

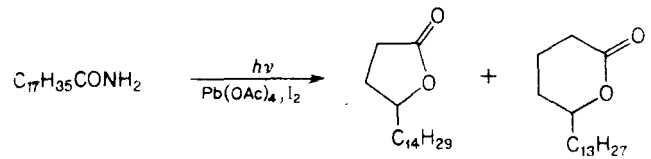
Otrzymywanie jodoalkanów i jodoarenów

Substrat	Produkt		
	nazwa	t. wrz. [°C/hPa]	Wydajność [%]
Kwas heksanodiowy†	1,4-dijodobutan	108–110/8	30
Kwas benzoesowy	jodobenzen	184–186/1013	50
Kwas cykloheksanokarboksylowy	jodocykloheksan	81–83/27	85
Kwas heksanowy††	1-jodopentan	153–155/1013	95

† Kwas dikarboksylowy, stosuje się 0,2 mola cząsteczek tetraoctanu ołowiu i 0,2 mola cząsteczek jodu.
†† Stosuje się 0,128 mola cząsteczek jodu.

tetrachlorku węgla. Jod dodaje się do mieszaniny reakcyjnej aż do momentu uzyskania trwałego zabarwienia. Reakcję kontynuuje się jeszcze przez 30 min. Mieszaninę ochładza się, sączy pod zmniejszonym ciśnieniem i osad przemywa 200 cm^3 tetrachlorku węgla. Przesącz wytrząsa się w rozdzielaczu z roztworem siarczynu sodowego, w celu usunięcia jodu, oraz wodą. Po osuszeniu bezwodnym siarczanem magnezowym sączy się i prowadzi destylację w celu odebrania odpowiedniej frakcji, zawierającej jodek alkilowy. Jodki alkilowe otrzymywane analogicznie zestawione są w tab. 18.2.

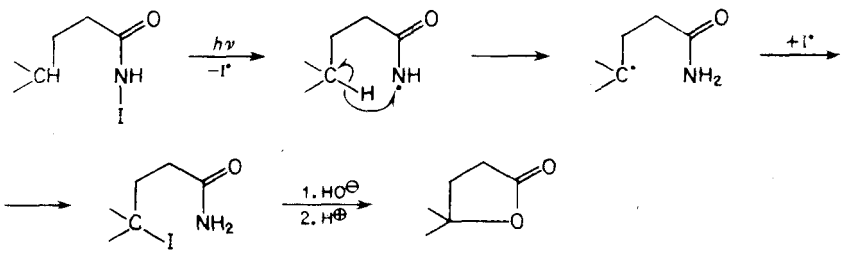
18.2.4. Otrzymywanie 4-tetradecylobutanolidu i 5-tridecylopentanolidu† [8]



Reakcja ta przebiega według następującego mechanizmu:

$$Pb(OAc)_4 + I_2 \rightarrow Pb(OAc)_2 + 2CH_3COOI$$

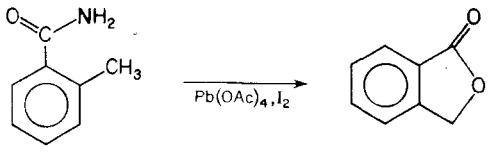
$$CH_3COOI + RCONH_2 \rightleftharpoons RCONHI + CH_3COOH$$



† Zalecane jest prowadzenie reakcji w atmosferze odtlenionego i osuszonego azotu.

W kolbie umieszcza się 5,66 g (0,02 mola) oktadekanoamidu (amidu kwasu stearynowego), 26,6 g (0,06 mola) tetraoctanu ołowiu† i 14,2 g (0,056 mola) jodu, po czym dodaje się 120 cm^3 oczyszczonego benzenu i mieszaninę naświetla w temp. 20–30°C lampą rtęciową w ciągu 6–8 h. Po zakończeniu reakcji warstwę organiczną odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, a osad przemywa 120 cm^3 benzenu. Połączone przesącze wytrząsa się w rozdzielaczu z wodą a następnie z roztworem wodorosiarczynu sodowego, w celu usunięcia resztek jodu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą, osusza bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje benzen. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 120 cm^3 etanolu, dodaje roztwór 7,1 g wodorotlenku potasowego w 30 cm^3 wody i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 2 h. Następnie znaczną ilość etanolu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym do pozostałości dodaje się wody i prowadząc ekstrakcję benzenem (dwukrotnie po 50 cm^3) usuwa się niewielką frakcję obojętną i zasadową. Oddzieloną warstwę wodną zakwasza się do pH 4 roztworem kwasu siarkowego o stężeniu 1 mol/dm^3 i ogrzewa na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 2 h, w celu całkowitej laktonizacji. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej produkty ekstrahuje się benzenem (dwukrotnie po 100 cm^3). Połączone ekstrakty przemywa 5%-owym roztworem węglanu potasowego (dwukrotnie po 80 cm^3), w celu usunięcia frakcji kwaśnej. Warstwę benzenową osusza się bezwodnym siarczanem sodowym, sączy i oddestylowuje benzen pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 4,9 g mieszaniny laktonów. Mieszaninę tę rozpuszcza się na gorąco w metanolu zawierającym 20% obj. wody i odstawia do powolnej krystalizacji. Uzyskuje się w ten sposób 3,1 g 4-tetradecylobutanolidu o t.t. 48–50°C, wydajność 55%. Ługi, otrzymane po odsączeniu 4-tetradecylobutanolidu, odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje na żelu krzemionkowym 100–200 mesh (50 g). Eluowanie chlorkiem metylenu daje frakcje zawierające 5-tridecylopentanolid. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość krystalizuje się z heksanu, kryształy odsącza i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 850 mg 5-tridecylopentanolidu o t.t. 36–38°C; wydajność 15%.

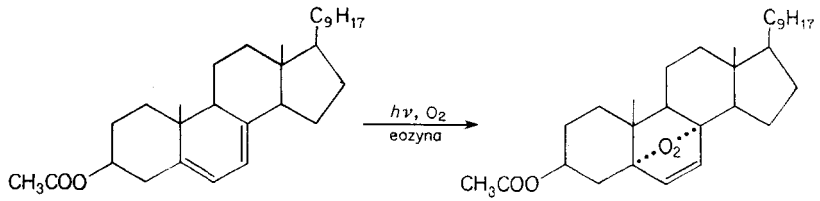
18.2.5. Otrzymywanie ftalidu [8]



Reakcję prowadzi się jak w **18.2.4**, biorąc 5,0 g (0,037 mola) *o*-toliloamidu, 20 g (0,045 mola) tetraoctanu ołowiu, 5 g (0,02 mola) jodu i 250 cm^3 oczyszczonego chloroformu. Mieszaninę naświetla się lampą wolframową w ciągu 2,5–3 h. Wyodrębnia się 1,2 g surowego laktonu. Po krystalizacji z mieszaniny chlorek metylenu–heksan lub z wody otrzymuje się 1,0 g ftalidu o t. t. 72–73°C; wydajność 20%.

† Tetraoctan ołowiu należy przed użyciem osuszyć w eksykatorze pod zmniejszonym ciśnieniem, nad pastylkami wodorotlenku potasowego.

18.2.6. Otrzymywanie 3β-acetoksy-5,8-epidioksy-5α, 8α-ergosta-6,22-dienu [9]



W zlewce umieszcza się 2 g 3β-acetoksy-5,7,22-ergostatrienu (octanu ergosterolu), dodaje 200 cm^3 mieszaniny benzen–etanol (1 : 1), po czym podgrzewa do rozpuszczenia związku. Następnie dodaje się 20 mg eozyny i wstawia zlewkę do łaźni chłodzącej (lód z solą) w celu utrzymania temperatury mieszaniny reagującej poniżej 0°C. Przy energicznym przepuszczaniu tlenu przez roztwór naświetla się go (od góry) lampą wolframową 250 W (korzystne jest chłodzenie lampy przez zastosowanie nadmuchu powietrza). Reakcję prowadzi się do zaniku substratu (kontrola metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, w układzie — benzen–octan etylu (9: 1)), sprawdzając co jakiś czas temperaturę mieszaniny reakcyjnej. Pò zakończeniu reakcji odsącza się eozynę i przemywa niewielką ilością benzenu. Przesącz zatęża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w benzenie, po czym sączy przez warstwę 40 g żelu krzemionkowego, umieszczonego w kolumnie chromatograficznej. Kolumnę przemywa się dodatkowo 200 cm^3 mieszaniny benzen–eter (4: 1). Odciek z kolumny zatęża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość krystalizuje dwukrotnie z etanolu. Otrzymuje się 900 mg 3β-acetoksy-5,8-epidoksy-5α, 8α-ergosta-6,22-dienu o t. t. 197–199°C; wydajność 45%.

Bibliografia

1. Gołębiewski A., „Chemia kwantowa związków organicznych", PWN, Warszawa 1973, str. 394.
2. Timmons C. J., „Współczesne metody syntezy organicznej", PWN, Warszawa 1974, str. 208, 221, 228.
3. Alder R. W., Baker R., Brown J. M., „Mechanizmy reakcji w chemii organicznej", PWN, Warszawa 1977, str. 217.
4. Olson A. R., Hudson F. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 1410 (1933).
5. Webb D., Jaffé H., *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1875.
6. Fischer E., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 796 (1968).
7. Barton D. H. R., Faro H. P., Serebryakov P., Woolsey N. F., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2438.
8. Barton D. H.R., Beckwith A. L. J., Goosen A., *J. Chem. Soc.*, **1965**, 181.
9. Windaus A., Brunken J., *Ann.* **460**, 225 (1928).

Rozdział 19

ELEMENTY STRATEGII SYNTEZY ORGANICZNEJ. REAKCJE SELEKTYWNE

19.1. Synteza organiczna, jej rozwój i znaczenie. Synteza totalna 859
19.2. Elementy planowania i projektowania całkowitej syntezy złożonej cząsteczki organicznej 860 **19.2.1.** Uproszczanie zagadnienia 861. **19.2.2.** Rozpoznawanie syntonów 861. 19.2.3. Tworzenie sekwencji syntetycznych — wybór drogi syntezy 864. **19.2.4.** Wydajność syntezy 865
19.3. Reakcje selektywne 868
Bibliografia 869

19.1. SYNTEZA ORGANICZNA, JEJ ROZWÓJ I ZNACZENIE. SYNTEZA TOTALNA

Termin „synteza organiczna" oznacza proces celowego otrzymywania na drodze przemian chemicznych określonego, zwykle dość złożonego, związku organicznego. Celem syntezy jest aktywne sterowanie procesami przemian chemicznych, jak również poszukiwanie nowych typów reakcji, prowadzących do substancji o złożonej strukturze.

Rozwój syntezy organicznej jest nierozerwalnie związany z rozwojem innych dziedzin chemii, dla których stanowi ona często czynnik stymulujący. Historycznie pierwszą syntezą było otrzymanie w roku 1828 przez Wöhlera mocznika, co doprowadziło do upadku teorii witalizmu. Rozwój syntezy barwników spowodował powstanie przemysłu organicznego w wieku XIX. W chwili obecnej, podobnie jak w przeszłości, synteza stanowi jeden z wiodących działów chemii coraz silniej integrowany z innymi dziedzinami nauki. Na gruncie badań syntetycznych powstały np. reguły zachowania symetrii orbitali Woodwarda–Hoffmanna. Synteza totalna, obok analizy rentgenostrukturalnej, stanowi ostateczne kryterium prawidłowości struktury przypisanej związkowi naturalnemu.

Synteza organiczna obejmuje: *syntezę częściową*, która polega na otrzymaniu z łatwo dostępnego związku naturalnego innego produktu, np. pochodnej o szczególnym znaczeniu biologicznym a trudnej do wyodrębnienia ze względu na minimalną jej zawartość w żywym organizmie, oraz *syntezę totalną*, czyli *pełną* albo *całkowitą*, która polega na otrzymaniu określonej substancji, zwykle złożonego związku naturalnego, z prostych i łatwo dostępnych połączeń, wytwarzanych na drodze kolejnych przemian z pierwiastków lub związków nieorganicznych.

19.2. ELEMENTY PLANOWANIA I PROJEKTOWANIA CAŁKOWITEJ SYNTEZY ZŁOŻONEJ CZĄSTECZKI ORGANICZNEJ

Podstawowy problem całkowitej syntezy skomplikowanej cząsteczki organicznej polega na wybraniu z wielu możliwych dróg, wariantu optymalnego i wykonalnego.

Otrzymanie związku A—B z fragmentów A i B jest możliwe, niezależnie od sposobu wykonania, tylko na jednej drodze:

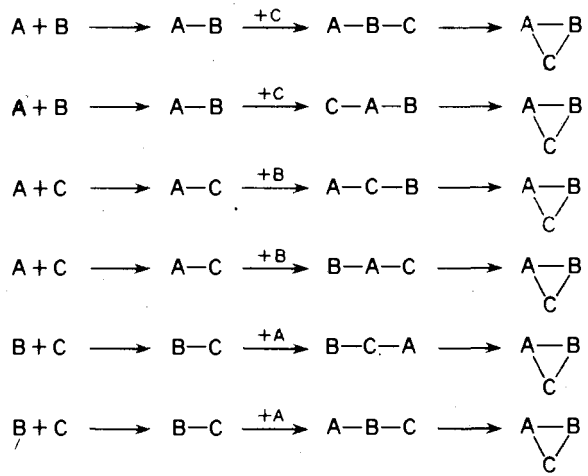
$$A + B \rightarrow A{-}B$$

Wytworzenie dwóch wiązań w związku A—B—C z elementów A, B i C jest możliwe (niezależnie od sposobu wykonania) do przeprowadzenia dwiema drogami:

$$A + B \rightarrow A{-}B \xrightarrow{+C} A{-}B{-}C$$

$$B + C \rightarrow B{-}C \xrightarrow{+A} A{-}B{-}C$$

Natomiast otrzymaniu z tych samych elementów A, B, C związku o trzech wiązaniach odpowiada już sześć wariantów dróg:



Ogólnie, teoretycznie możliwa liczba wariantów łączenia poszczególnych elementów — atomów lub ich grup — w bardziej złożoną strukturę (liczba dróg syntezy) jest rzędu $n!$, gdzie n oznacza liczbę tworzonych wiązań. Dla cząsteczek organicznych posiadających kilkanaście czy nawet kilkadziesiąt wiązań są to wielkości niewyobrażalne (chociaż skończone). Należy podkreślić, że w dotychczasowych rozważaniach nie uwzględniono istniejącej w praktyce możliwości stosowania różnych sposobów tworzenia tego samego wiązania oraz pominięto zjawisko stereoizomerii. Tylko w przypadku cząsteczki symetrycznej ilość dróg syntezy ulega zmniejszeniu, ze względu na tożsamościową identyczność części z nich.

W praktyce nie występuje konieczność syntezy złożonej cząsteczki organicznej na drodze łączenia poszczególnych atomów. Dlatego też pierwszym etapem planowania syntezy jest dążenie do uproszczenia zagadnienia, polegające na rozpoznaniu w strukturze docelowego

związku zbioru określonych grup atomów, tj. podjednostek, dla których Corey zaproponował nazwę *syntonów* [1]. Syntonem może być atom wodoru, grupa funkcyjna, pierścień aromatyczny, a nawet większy fragment cząsteczki. Łączenie syntonów na drodze znanych lub spodziewanych reakcji prowadzi do założonej struktury.

19.2.1. Upraszczanie zagadnienia

Upraszczanie zagadnienia pełnej syntezy złożonej struktury organicznej wymaga rozpatrzenia elementów symetrii lub pseudosymetrii układu. Obecność płaszczyzny symetrii lub osi dwukrotnej sugeruje drogę syntezy polegającą na złączeniu dwóch „połówek". Podobna sytuacja występuje w przypadku związku o budowie pseudosymetrycznej, gdy pozornie odmienne elementy mogą być traktowane jako strukturalnie równorzędne (np. gdy różnica w budowie dwóch fragmentów sprowadza się do obecności grupy karbonylowej zamiast hydroksylowej).

Kolejnym problemem jest zagadnienie trwałości konfiguracyjnej i konformacyjnej planowanego układu w warunkach reakcji. Jeżeli żądanemu izomerowi odpowiada struktura najtrwalszej termodynamicznie konfiguracji lub konformacji, to może być on otrzymany w reakcji przebiegającej w warunkach kontroli termodynamicznej lub też przez izomeryzację innych, mniej trwałych układów. W przeciwnym przypadku należy planować przemiany przebiegające w warunkach kontroli kinetycznej, zachowując łagodne warunki na dalszych etapach dla zapobieżenia izomeryzacji.

Podczas planowania syntezy należy starannie przeanalizować możliwość wzajemnego wpływu poszczególnych elementów cząsteczki. Uwzględnienie oddziaływania, zarówno grup sąsiadujących jak i blisko położonych w przestrzeni, może zadecydować o sposobie prowadzenia syntezy. Silne oddziaływanie steryczne lub elektronowe może utrudnić syntezę, ze względu na kierowanie reagenta w niezamierzonym kierunku lub preferowanie niepożądanej konfiguracji. W niektórych przypadkach wzajemne oddziaływanie elementów cząsteczki może stwarzać korzystną szansę dla przejściowego tworzenia dodatkowych pierścieni, które następnie ulegając rozerwaniu umożliwiają przekształcenie cząsteczki w pożądanym kierunku. Dokładne rozważenie powyższych zagadnień pozwala zwykle na wyrobienie ogólnego poglądu na możliwości syntezy danego układu i naszkicowanie wstępnej koncepcji, rozszerzanej następnie przez dobór właściwych syntonów.

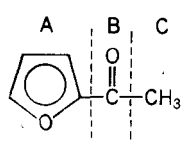
19.2.2. Rozpoznawanie syntonów

Rozpoznanie odpowiednich fragmentów cząsteczki w celu odtworzenia jej założonej struktury, tj. dokonania syntezy, jest jednym z najtrudniejszych zagadnień. Problem można rozwiązać w sposób optymalny, na danym etapie rozwoju nauki, tylko w oparciu o dokładną znajomość działu chemii opracowywanego związku, podbudowaną rozległą wiedzą z zakresu nauk pokrewnych. Trudno podać dokładne reguły wyróżniania syntonów, gdyż jest to związane z tworzeniem równoważnych danemu fragmentowi cząsteczki związków chemicznych posiadających takie „zakończenia", które umożliwiają ich łączenie w żądany układ. Umiejętność kojarzenia fragmentu cząsteczki z odpowiadającym mu

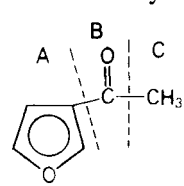
prostym i dostępnym związkiem chemicznym jest uwarunkowana doświadczeniem i znajomością problemów syntezy; bardzo pomocne jest studiowanie opisanych syntez całkowitych, szczególnie w tej samej klasie związków (istnieją specjalne omówienia w formie książkowej [2–4]). W przypadku planowania syntezy związku naturalnego pewnych sugestii mogą również dostarczać informacje z dziedziny biogenezy.

Samo wybranie odpowiednich „zakończeń" syntonów nie zawsze jest równoznaczne z możliwością ich połączenia w sposób dostatecznie efektywny i jednoznaczny. W takich przypadkach konieczne jest rozważenie możliwości wyboru *syntonów równoważnych* czy *zmodyfikowanych*, czy też *kontrolnych*. Za *syntony równoważne* przyjmuje się takie, które mogą być wzajemnie przekształcane w prostych operacjach syntetycznych, np: $\diagdown\!\!\diagup\!\!-C-OH \sim \diagdown\!\!\diagup\!\!C=O$, $COOH \sim COOR$ itp. *Syntonem zmodyfikowanym* jest synton zawierający dodatkowe ugrupowanie lub grupę funkcyjną o właściwościach zapewniających dostatecznie wydajny i jednoznaczny przebieg syntezy, bądź ułatwiający wydzielenie produktu. Synton modyfikowany wyłącznie w celu kontroli chemicznego lub stereochemicznego przebiegu reakcji, nosi nazwę *syntonu kontrolnego*. Warunkiem koniecznym jest, aby synton zmodyfikowany, po spełneniu swego zadania, mógł być łatwo przekształcony w synton pierwotny.

Pojęcie syntonu i jego modyfikacji stanie się bardziej zrozumiałe po rozważeniu przykładu otrzymywania 2- i 3-acetylofuranów (1) i (2). W tych prostych związkach można wyróżnić trzy syntony: A — pierścień furanu, B — grupę karbonylową i C — grupę metylową (otrzymywanie ich z prostszych fragmentów nie wydaje się celowe):

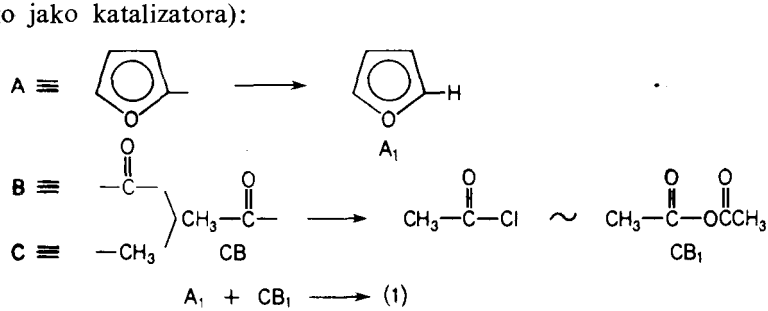


(1)

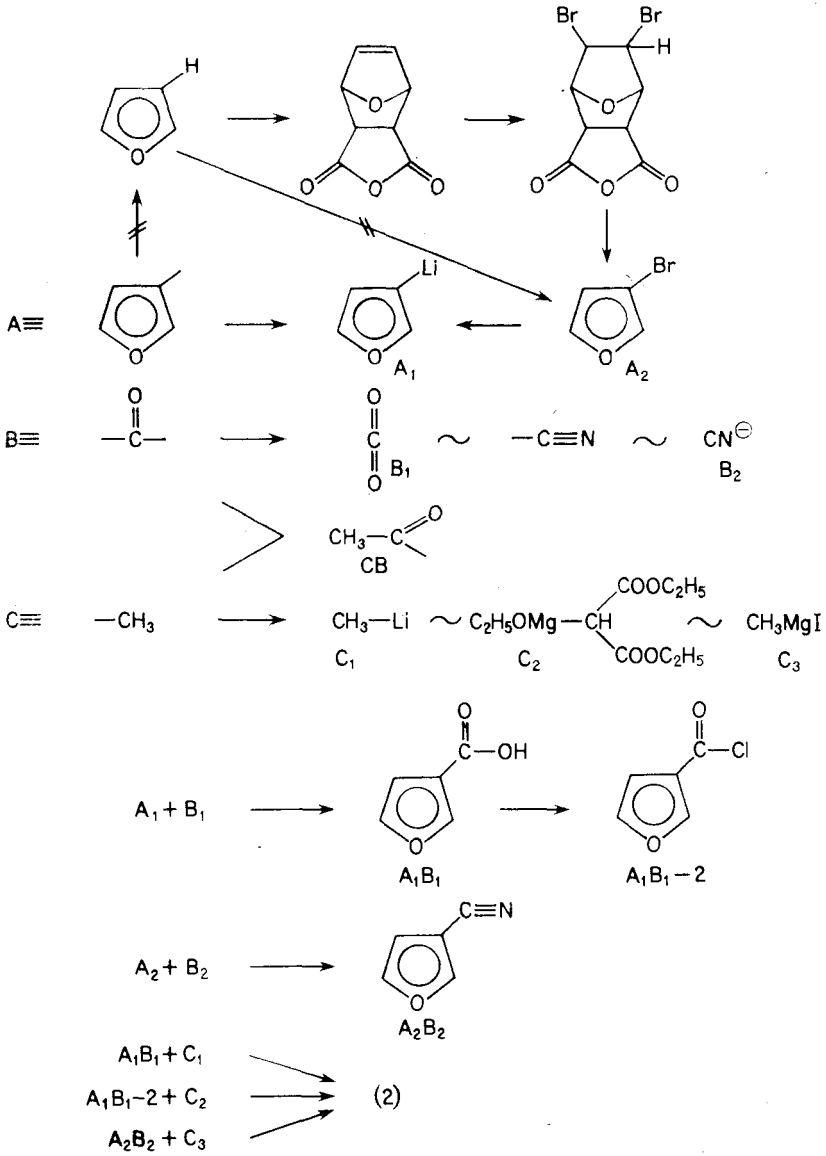


(2)

„Zakończeniem" syntonu A 2-acetylofuranu (1) może być atom wodoru, gdyż pozycja 2 aromatycznego pierścienia furanu jest wystarczająco aktywna dla połączenia z resztą acylową w reakcji typu Friedela–Craftsa (patrz rozdz. 6). Również niecelowe jest rozważanie sposobów połączenia syntonów B i C, tworzących łatwo dostępną grupę acetylową (ten tok rozumowania znajduje pełne potwierdzenie praktyczne, ponieważ dogodną metodą otrzymywania związku (1) jest reakcja furanu z bezwodnikiem octowym wobec kwasu fosforowego jako katalizatora):



Zupełnie inaczej wygląda sytuacja w przypadku syntezy 3-acetylofuranu (2). Tutaj synton A musi albo posiadać „zakończenie", które uniemożliwia reakcję w bardziej aktywnym położeniu 2 przez wytworzenie dostatecznie dużej gęstości elektronowej w pozycji 3, albo też synton B (lub jemu równoważny) powinien występować łącznie z syntonem A. To ostatnie rozwiązanie można osiągnąć przez niezbyt dogodne eksperymentalnie tworzenie pierścienia furanowego z podstawnikiem karbonylowym. Maksymalną gęstość elektronową na atomie węgla w pozycji 3 zapewnia utworzenie anionu 3-furylowego, co praktycznie osiąga się przez utworzenie wiązania z metalem alkalicznym, np. z litem. Reakcję należy prowadzić w temp. −70°C, ponieważ w wyższych temperaturach 3-furylolit ulega przegrupowaniu do bardziej trwałego izomeru, zawierającego wiązanie metal–węgiel w pozycji 2. 3-Furylolit otrzymuje się z 3-bromofuranu, co decyduje o wyborze atomu bromu, jako od-



powiedniego „zakończenia" syntonu A. Ze względu na aktywność pozycji 2, 3-bromofuran nie może być otrzymywany w bezpośredniej reakcji furanu z bromem. Występuje więc konieczność uzyskania odpowiednio zmodyfikowanego syntonu. Takim właśnie łatwym do otrzymania syntonem zmodyfikowanym jest produkt cykloaddycji bezwodnika maleinowego i furanu. Synton zmodyfikowany po spełnieniu swej roli, czyli po umożliwieniu wprowadzenia bromu w pozycję 3, ulegając reakcji retro-addycji przechodzi w pożądaną pochodną 3-podstawionego furanu:

Poszukując odpowiedniego „zakończenia" syntonów B i C, w przypadku 3-acetylofuranu trzeba wykluczyć możliwość wybrania, podobnie jak dla 2-acetylofuranu (1), syntonu CB, ze względu na wtórną reakcję tworzącego się metyloketonu (2) z furylolitem, w procesie łączenia z syntonem A. Synton B — grupę karbonylową — można przyłączyć do syntonu A w reakcji 3-furylolitu A_1 z dwutlenkiem węgla B_1, otrzymując kwas 3-furanokarboksylowy A_1B_1. Otrzymany synton AB w postaci kwasu A_1B_1 można połączyć w reakcji z metylolitem C_1 albo, co jest wygodniejsze przy pracy na większą skalę, chlorek kwasowy A_1B_1 — 2 można łączyć ze zmodyfikowanym syntonem C_2. Można również zastosować grupę nitrylową jako synton równoważny syntonowi B i połączyć $A_2 + B_2$ w A_2B_2, a następnie dołączyć synton C w reakcji $A_2B_2 + C_3$.

W tym prostym przykładzie syntezy dwu bardzo podobnych związków, gdzie do połączenia trzech prawie identycznych syntonów należy utworzyć tylko dwa wiązania, wynikła potrzeba zastosowania dwu różnych (A + BC → (1) i AB + C → (2)) i jedynie możliwych dróg syntezy, chociaż dla każdej drogi można znaleźć wiele wariantów rozwiązań praktycznych.

19.2.3. Tworzenie sekwencji syntetycznych — wybór drogi syntezy

Przy pełnej syntezie bardziej złożonych układów, gdy trzeba łączyć kilka a nawet kilkanaści syntonów, zagadnienie kolejności łączenia, czyli wyboru drogi syntetycznej, stanowi dużą trudność, a jednocześnie decyduje o powodzeniu syntezy. Można ustalić kilka kryteriów pomagających w wyborze drogi syntezy.

Pierwszym kryterium jest *prawdopodobieństwo syntezy*. Należy wybierać taką drogę, na której istnieje możliwie duże prawdopodobieństwo zajścia planowanej przemiany na każdym etapie. Ocenę prawdopodobieństwa opiera się na wiedzy o mechanizmie i zakresie stosowalności planowanych reakcji. Jest rzeczą zrozumiałą, że czym lepiej znane są poszczególne elementy reakcji, tj. im lepiej dana reakcja jest zbadana, tym bardziej prawidłowo można ocenić prawdopodobieństwo jej przebiegu. Często, gdy ocena taka wydaje się wątpliwa, korzystne i wskazane jest przeprowadzenie *badań modelowych*. Użyte do reakcji związki modelowe, stosunkowo proste i możliwie łatwo dostępne, powinny dostatecznie odpowiadać, w istotnych dla danej przemiany elementach budowy, swym pierwowzorom. Badania modelowe mają szczególne znaczenie przy planowaniu końcowych etapów syntezy, gdy dojście do nich wymaga czasami kilkuletniej pracy, oraz wtedy, gdy planowana przemiana ma charakter nowatorski i nie znajduje się analogii wśród przypadków znanych. Badania modelowe pozwalają na wstępną optymalizację warunków procesu. Dla budzących wątpliwości etapów syntezy dobrze jest opracować wcześniej kilka wariantów drogi lub etapy zastępcze.

Drugie kryterium opiera się na *prawdopodobieństwie wystąpienia reakcji ubocznej.* Należy wybierać drogę, której towarzyszy niewielka możliwość reakcji ubocznych na każdym etapie. Kryterium to jest zupełnie oczywiste i łączy się z następnym, które każe wybierać drogę zapewniającą łatwe wydzielanie produktu reakcji na każdym etapie. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do pierwszych etapów syntezy, które z natury są prowadzone w większej skali.

Ostatnim kryterium wyboru drogi jest możliwie duża wydajność każdego z etapów, gwarantująca wysoką wydajność całej syntezy. Ponieważ jednym z zadań syntezy całkowitej jest wykorzystanie najbardziej wydajnych dróg otrzymywania związków chemicznych, zagadnienie wydajności wymaga szerszego omówienia.

19.2.4. Wydajność syntezy

Wydajnością syntezy określa się wydajność końcowego produktu, w przeliczeniu na użyte związki wyjściowe. Kryterium wydajności ostatecznie rozstrzyga o możliwości praktycznego zastosowania zaplanowanej syntezy.

Wydajność całkowitej syntezy związana jest z ilością kolejnych etapów i wydajnością każdego z nich, prostą zależnością:

$$W = \prod_{i=1}^{n} w_i$$

gdzie W oznacza wydajność syntezy, n równa się liczbie kolejnych przejść a w_i wydajności i-tego przejścia. Czasami porównując wieloetapowe syntezy, wprowadza się pojęcie tzw. *wydajności średniej* lub *przeciętnej.* Wydajność średnia w_* wiąże wydajność syntezy z liczbą kolejnych etapów, bez wnikania w wydajność każdego z nich, zgodnie z wzorem:

$$W = w_*^n$$

Przeciętna wydajność wieloetapowej syntezy rzadko przekracza 50%. Przy założeniu dla w_* wartości 50%, wydajność całkowita syntezy wynosi:

$$W = \frac{100}{2^n}\ \%$$

Widać stąd, jak znacznie wydajność pełnej syntezy zależy od liczby jej kolejnych etapów.

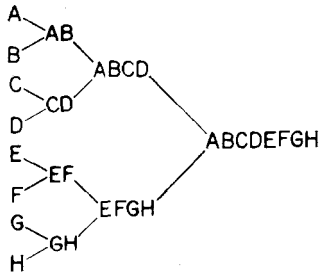
Na liczbę etapów syntezy badacz ma mniejszy wpływ, gdyż określa ją głównie ilość syntonów, konieczna do odtworzenia danej struktury. Może on jednak, przez wybór odpowiedniego typu drogi, znacznie wpływać na ilość kolejnych etapów. Istnieją dwa zasadnicze typy dróg syntezy: tzw. *liniowa (szeregowa)* i *zbieżna*, inaczej *równoległa.*

Synteza liniowa polega na kolejnym dołączaniu poszczególnych syntonów; liczba etapów jest zwykle co najmniej równa liczbie tworzonych wiązań, co ilustruje schemat:

$$\mathrm{A} \xrightarrow{+B} \mathrm{AB} \xrightarrow{+C} \mathrm{ABC} \xrightarrow{+D} \mathrm{ABCD} \xrightarrow{+E} \mathrm{ABCDE} \xrightarrow{+F} \mathrm{ABCDEF} \xrightarrow{+G}$$
$$\xrightarrow{+G} \mathrm{ABCDEFG} \xrightarrow{+H} \mathrm{ABCDEFGH}$$

Natomiast *synteza zbieżna* polega na równoległym, niezależnym łączeniu prostych syntonów w większe podjednostki, które kolejno łączone w ten sposób prowadzą do koń-

cowej struktury:



Ten stosunkowo prosty zabieg zmiany syntezy liniowej na zbieżną pozwala zmniejszyć w rozpatrywanym przykładzie liczbę *kolejnych etapów* syntezy, z siedmiu do trzech, co w sposób bardzo istotny zwiększa wydajność. W praktyce, poza syntezą polipeptydów, rzadko spotyka się czystą syntezę typu liniowego, a jeszcze rzadziej typu zbieżnego; zwykle przeprowadza się pełną syntezę drogą typu pośredniego.

Planujący syntezę całkowitą styka się często z występowaniem etapów i przejść o szczególnie niskiej wydajności. Wprawdzie dla wydajności syntezy jest obojętne, czy taka niskowydajna przemiana stanowi pierwszy, środkowy, czy też końcowy etap, to jednak dla eksperymentatora ma to dość istotne znaczenie. Ze względów praktycznych należy preferować sekwencje syntetyczne, w których etapy niskowydajne stanowią początek lub zakończenie syntezy. Jeżeli pierwszy etap jest niskowydajny, to można go łatwo przeprowadzić na dużą skalę lub kilkakrotnie powtórzyć. Natomiast, jeżeli takim etapem jest jeden z etapów środkowych, to związane jest to ze znacznym zwiększeniem skali wszystkich dotychczasowych przejść, z wielokrotnym powtarzaniem etapów poprzedzających.

Z podobnych rozważań wynika również celowość rozdzielenia stereoizomerów i racematów na możliwie wczesnym etapie syntezy, ale oczywiście tylko wtedy, gdy na następnych nie istnieje możliwość izomeryzacji. Wymowną ilustracją może być przykład syntezy optycznie czynnej, symetrycznej cząsteczki A(*R*)—A(*R*) z dwu identycznych syntonów A, przy użyciu racematu A(*R*); A(*S*) lub enancjomeru A(*R*):

$$\mathrm{A}(R);\ \mathrm{A}(S) \rightarrow \mathrm{A}(R)\text{—}\mathrm{A}(R) + \mathrm{A}(R)\text{—}\mathrm{A}(S) + \mathrm{A}(S)\text{—}\mathrm{A}(R) + \mathrm{A}(S)\text{—}\mathrm{A}(S)$$

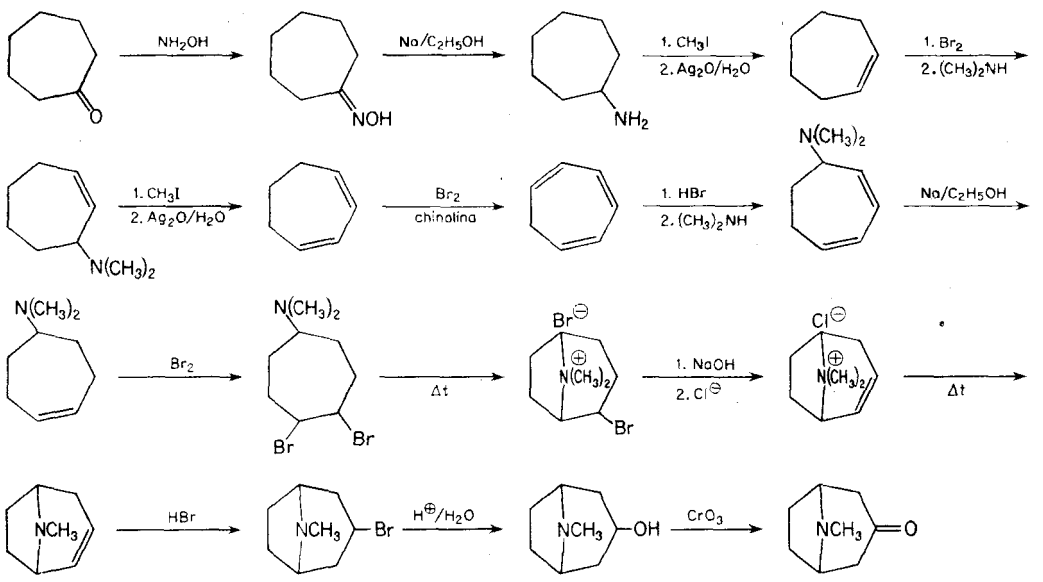
$$\mathrm{A}(R) \rightarrow \mathrm{A}(R)\text{—}\mathrm{A}(R)$$

Niezależnie od wydajności samej reakcji łączenia, w przypadku użycia racematu otrzymuje się tylko około 25% ilości żądanego izomeru w porównaniu z procesem, w którym zastosowano wyłącznie enancjomer A(*R*), unikając jednocześnie konieczności rozdzielania produktów.

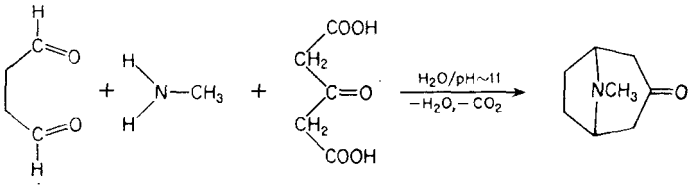
Przy przeprowadzaniu totalnych syntez, wymagających szczególnie dużej liczby kolejnych etapów, trudności spowodowane malejącą wydajnością zmuszają do stosowania pewnych „chwytów pomocniczych". Należy do nich metoda syntezy związków naturalnych, którą można nazwać „*spotkaniową*". Polega ona na tym, że prowadzi się syntezę totalną równolegle z degradacją produktu naturalnego, do momentu otrzymania identycznego związku. Następnie, po stwierdzeniu absolutnej identyczności produktu otrzymanego na drodze syntezy z produktem otrzymanym z degradacji, ten ostatni stosuje się do dalszych, końcowych etapów syntezy. W ten sposób źródłem koniecznego półproduktu

jest sam docelowy związek i nie ma potrzeby czaso- i pracochłonnego powtarzania wielu etapów syntezy. Jest to celowe tylko wtedy, gdy obiekt syntezy jest stosunkowo łatwy do otrzymania z naturalnych surowców organicznych.

O atrakcyjności syntezy totalnej decyduje zarówno wyjątkowa różnorodność i liczebność znanych struktur organicznych, jak i mnogość możliwych rozwiązań syntetycznych, nawet dla stosunkowo prostych cząsteczek (przypomina to grę w szachy). Tam, gdzie istnieje konieczność analizy wielu możliwych wariantów, dąży się do powierzenia tej funkcji szybko działającym komputerom. Również przy pełnej syntezie czynione są próby maszynowego generowania sekwencji syntetycznych [5]. Komputer górując nad człowiekiem szybkością analizy każdego wariantu ustępuje mu brakiem inteligencji i niezastąpionej cechy, intuicji. Ponadto maszyna nie jest w stanie wyjść poza zadany program i dlatego nie jest zdolna do tworzenia rozwiązań zupełnie nowych, oryginalnych. Od talentu uczonego zależy sposób rozwiązania problemów syntetycznych, stwarzanych przez „szatańskie powiązania reaktywnych ugrupowań", „mnogość centrów asymetrycznych" lub przez inne „powtarzające się potworności" [6]. Pod tym względem Synteza podobna jest do Sztuki. Można przeprowadzić syntezę totalną poprawnie, ale można również w sposób genialny. Zdaniem autora, komputery zdolne są i będą w dającej się przewidzieć przyszłości, do znajdowania wielu poprawnych wariantów pełnej syntezy, natomiast niezdolne do stworzenia jej genialnej odmiany. Różnicę między tymi dwoma rodzajami totalnej syntezy najlepiej ilustruje przykład dwu autentycznych syntez tego samego układu tropinonu, wykonanych w początkach XX wieku. Z perspektywy czasu, który upłynął od ich przeprowadzenia, lepiej można ocenić różnicę między poprawną, wieloetapową syntezą Willstättera [7] a genialnym rozwiązaniem znalezionym przez Robinsona [8]. Warto zaznaczyć, że mimo wysokiej wydajności średniej rzędu 80%, wydajność syntezy Willstättera wyniosła 0,75%, natomiast wydajność nie znanej uprzednio i zaproponowanej, na drodze rozważań biogenetycznych, przez Robinsona reakcji, przy optymalnym pH ~ 11, przekracza 90%.



synteza Willstättera



synteza Robinsona

19.3. REAKCJE SELEKTYWNE

Przy prowadzeniu syntezy bardziej złożonej cząsteczki chemik organik styka się z problemem *selektywności.* Pomyślne przeprowadzenie jakiegokolwiek przekształcenia syntetycznego związku wielofunkcyjnego zależy od selektywności użytej metody i reakcji chemicznej.

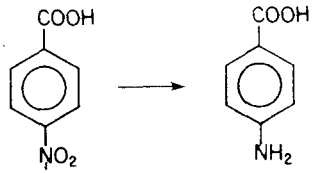
Za *selektywną reakcję chemiczną* uważa się taki proces, w którym uzyskuje się produkt o określonej budowie, w wyniku reakcji tylko jednej z występujących w cząsteczce podobnych grup funkcyjnych lub w wyniku przestrzennie ukierunkowanego ataku reagenta.

Z definicji wynika, że selektywność reakcji zależy od: 1) zróżnicowanej reaktywności poszczególnych miejsc cząsteczki, tj. w uproszczeniu, od reaktywności poszczególnych tworzących ją wiązań; 2) rodzaju reakcji chemicznej; 3) użytego odczynnika; 4) innych warunków reakcji — katalizatora, rozpuszczalnika, temperatury itp.

Zagadnieniu reaktywności poszczególnych wiązań chemicznych poświęcona jest praktycznie cała niniejsza książka. Sterowanie reakcją chemiczną polega na umiejętnym wykorzystaniu tych różnic w praktyce. Rozwój chemii organicznej prowadzi do coraz lepszego wykorzystania nawet subtelnych różnic reaktywności, co często umożliwia celową, selektywną przemianę jednej z dwu identycznych grup funkcyjnych związku. Wiadomo jednak, że pewne wiązania chemiczne są z natury swojej bardziej reaktywne od innych. Aby umożliwić reakcję tylko mniej aktywnego wiązania obok istniejącego w cząsteczce bardziej reaktywnego, stosuje się zabieg polegający na ochronie i zabezpieczeniu tego ostatniego. W tym celu opracowano różnorodne sposoby zabezpieczania reaktywnych miejsc cząsteczki przez wprowadzanie odpowiednich grup zabezpieczających, które po przeprowadzeniu właściwej reakcji mogą być łatwo usunięte; temu zagadnieniu poświęcony jest rozdział 16.

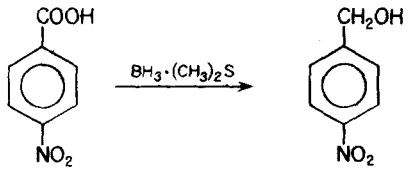
Niekiedy selektywność procesu osiąga się postępując wręcz odwrotnie — mniej aktywną w danej reakcji funkcję związku przekształca się w ugrupowanie bardzo podatne na tę przemianę.

Z punktu widzenia selektywności, ważne znaczenie ma rodzaj stosowanej reakcji chemicznej, gdyż istnieją przemiany, również z samej swojej natury, bardziej i mniej selektywne. Do tych ostatnich należą np. redukcja i utlenianie — w odpowiednich warunkach praktycznie każdy związek organiczny można zredukować do stosunkowo prostych węglowodorów, również praktycznie każdą substancję organiczną można utlenić do dwutlenku węgla i wody w procesie spalania. Postęp w dziedzinie selektywności każdego rodzaju reakcji wiąże się z rozwojem metod syntezy, opartym głównie na stosowaniu nowych odczynników. Dobrze ilustruje to następujący przykład:



Możliwość redukcji grupy nitrowej obok grupy karboksylowej, np. kwasu *p*-nitro-

benzoesowego, jest tak dawno znaną przemianą, że nie kojarzy się na ogół z pojęciem reakcji selektywnej:



Natomiast niedawno stwierdzono [9], że użycie kompleksu borowodoru z sulfidem dimetylowym umożliwia wysokowydajną, selektywną redukcję grupy karboksylowej, bez naruszenia grupy nitrowej:

Zastosowaniu różnych odczynników i katalizatorów w syntezie organicznej poświęcona jest znakomita, ciągle aktualizowana monografia Fieserów [10].

Wraz z rozwojem chemii organicznej wzrosły wymagania dotyczące selektywności. Po opanowaniu w znacznym stopniu selektywności chemicznej nasila się tendencja do rozwiązania problemu *selektywności stereochemicznej,* tj. do otrzymywania w wyniku reakcji określonego steroizomeru. Istnieją dwa zasadnicze sposoby realizacji tego zamierzenia. Pierwszy sposób opiera się na zjawisku tworzenia się w przewadze stereoizomeru termodynamicznie trwalszego w czasie reakcji prowadzonej w warunkach kontroli termodynamicznej. Selektywność procesu zależy od różnicy energii stanów podstawowych poszczególnych stereoizomerów. W drugim sposobie wykorzystuje się oddziaływania przestrzenne występujące w trakcie przemiany i warunkujące możliwość zbliżenia się reagenta z różnych stron reagującego układu, co w konsekwencji prowadzi do zróżnicowania energii stanów przejściowych i różnej szybkości powstawania poszczególnych stereoizomerów. W tym przypadku stereoselektywność osiąga się przez prowadzenie procesu w warunkach kontroli kinetycznej. Wydajność żądanego izomeru zależy od różnic energii stanu przejściowego i może być regulowana przez zmianę efektywnej objętości reagującego odczynnika.

Najtrudniejsze do przeprowadzenia są przemiany prowadzące selektywnie do jednego enancjomeru, tak zwane *reakcje asymetryczne.* Dotychczas jedyną praktyczną metodą jest *indukcja asymetryczna,* polegająca na tworzeniu centrum chiralnego pod wpływem innego centrum chiralnego istniejącego już w reagującej cząsteczce bądź w zastosowanym odczynniku. Dokładniejsze omówienie tych zagadnień przekracza ramy rozdziału. Czytelnik znajdzie szersze opracowanie tematu w cytowanej pozycji bibliograficznej [11].

Bibliografia

1. Corey E. J., *Pure Appl. Chem.*, **14**, 19 (1967).
2. Fleming I., „Selected Organic Syntheses", John Wiley and Sons, London–New York–Sydney-Toronto 1973.
3. Akherem A. A., Titov J. A., „Polnyj sintez steroidov", „Nauka", Moskwa 1967.
4. Danishefsky S. E., Danishefsky S., „Progress in Total Synthesis", Vol. 1, Meredith Corporation, New York 1971.
5. Corey E. J., *Quart. Rev.*, **25**, 455 (1971); Corey E. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 189, 203, 210 (1976); **97**, 6116 (1975); **96**, 4825, 7724 (1974).

6. Woodward R. B., Todd A. R., „Perspectives in Organic Chemistry", Interscience, New York 1965, str. 155–184.
7. Willstätter R., *Chem. Ber.*, **34**, 129, 3163 (1901).
8. Robinson R., *J. Chem. Soc.*, **111**, 762 (1917).
9. Lane C. F., Myatt H. L., Daniels J., Hopps H. B., *J. Org. Chem.*, 39, 3052 (1974).
10. Fieser L. F., Fieser M., „Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1–6, Wiley-Interscience, New York–London–Sydney–Toronto 1967–1977.
11. Morrison J. D., Mosher H. S., „Asymmetric Organic Reactions", Prentice–Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 1971.

Rozdział 20

LITERATURA CHEMICZNA

20.1. Wydawnictwa periodyczne 871 20.1.1. Literatura źródłowa 871. 20.1.2. Literatura referująca 873. 20.1.3. Literatura typu referatowego 876
20.2. Systemy stosowane przy układaniu skorowidzów wzorów sumarycznych 877
20.3. Aneks 878

Prawidłowe przeprowadzenie syntezy wymaga pełnego rozeznania w literaturze tematu. W tym celu należy sprawdzić, czy planowany związek był już wcześniej otrzymany i jakimi metodami. Następnie należy dokonać wyboru metody lub posłużyć się metodą analogiczną. Przy planowaniu metody oryginalnej należy dążyć do optymalizacji wyników. Dla opracowania postępowania analitycznego należy zebrać dane na temat właściwości spektralnych, fizykochemicznych i metod izolowania lub oczyszczania.

Bardzo szybki rozwój badań chemicznych prowadzi do znacznego wzrostu liczby ukazujących się publikacji z dziedziny chemii, także w zakresie chemii organicznej. Obserwuje się również wzrost ilości wydawanych czasopism i opracowań monograficznych. Ukazującą się literaturę chemiczną można podzielić na dwie grupy: *wydawnictwa periodyczne i wydawnictwa monograficzne.*

20.1. WYDAWNICTWA PERIODYCZNE

Wydawnictwa periodyczne (czasopisma) ukazują się w określonych odstępach czasu (co tydzień, miesiąc, kwartał, rok) i zawierają bieżące informacje chemiczne. Można je podzielić na literaturę źródłową, literaturę referującą, literaturę typu referatowego i literaturę patentową.

20.1.1. Literatura źródłowa

Wszystkie nowe wiadomości, oryginalne opracowania i dyskusje na temat materiału już opisanego, publikowane są w oryginalnych źródłach informacji chemicznej. Obowiązujące w języku polskim, skróty tytułów czasopism umieszczone są w *Rocznikach Chemii*, **30**, 659 (1956) oraz w „Poradniku fizykochemicznym", WNT, Warszawa 1974, część E, str. 627.

Ważniejsze czasopisma wraz z podanymi ich skrótami zamieszczono poniżej:

Polish Journal of Chemistry (*Polish J. Chem.*) — do 1978 *Roczniki Chemii* (*Roczniki Chem.*)
Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Classe Troisiéme (*Bull. Acad. Polon.Sci., Ser. Sci. Chim.*)
Angewandte Chemie (*Angew. Chem.*) — ciąg dalszy *Zeitschrift für Angewandte Chemie* (*Z. angew. chem.*)
Justus Liebigs Annalen der Chemie (*Ann.*)
Annales de chimie (*Paris*) (*Ann. Chim.* (*Paris*))
The Biochemical Journal (*London*) (*Biochem. J.* (*London*))
Bulletin of the Chemical Society of Japan (*Bull. Chem. Soc. Japan*)
Bulletin de la société chimique de France (*Bull. soc. chim. France*)
Canadian Journal of Chemistry (*Can. J. Chem.*)
Chemical and Pharmaceutical Bulletin (*Tokyo*) (*Chem. Pharm. Bull.* (*Tokyo*))
Chemische Berichte (*Chem. Ber.*) — kontynuacja *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (*Ber.*)
Chemistry and Industry (*Chem. Ind.* (*London*))
Collection of Czechoslovak Chemical Communications (*Collect. Czechoslov. Chem. Commun.*)
Experientia
Gazetta Chimica Italiana (*Gaz. chim. ital.*)
Helvetica Chimical Acta (*Helv. Chim. Acta*)
Journal of the American Chemical Society (*J. Am. Chem. Soc.*)
The Journal of Biological Chemistry (*J. Biol. Chem.*)
Journal of the Chemical Society (*London*) (*J. Chem. Soc.*) —

po podzieleniu na sekcje w 1966 roku:

J. Chem. Soc. B (*fizyczna chemia organiczna*)
J. Chem. Soc. C (*chemia organiczna*)
J. Chem. Soc. D ≡ *J. Chem. Soc., Chemical Communications* (*Chem. Commun.*).

W latach 1971-1972 przemianowano sekcje *B* i *C* odpowiednio na:

J. Chem. Soc. Perkin Transactions II (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*)
J. Chem. Soc. Perkin Transactions I (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*).

The Journal of Organic Chemistry (*J. Org. Chem.*)
Journal für praktische Chemie (*J. prakt. Chem.*)
Monatshefte für Chemie (*Monatsh.*)
Nature (*London*) (*Nature*)
Die Naturwissenschaften (*Naturwiss*).
Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas (*Rec. trav. chim.*)
Science
Steroids
Synthetic communications
Tetrahedron
Tetrahedron Letters
Angewandte Chemie International Edition in English (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*)
Журнал органической химии (*Ж. орг. хим.*)†
Известия Академии Наук СССР. Серия химическая (*Изв. АН СССР. Сер. хим.*)
Химия гетероциклических соединений (*Химия гетероцикл. соед.*)†
Химия природных соединений

---

† Patrz aneks — podrozdz. 20.3.

20.1.2. Literatura referująca

Śledzenie na bieżąco oraz szybkie odszukanie dawnej interesującej literatury z danego zakresu wiedzy byłoby prawie niemożliwe bez obecności tego rodzaju czasopism. Dlatego też czasopisma zawierające streszczenia ukazujących się bieżąco prac chemicznych, stosujące podział materiału i zaopatrzone w odpowiednie skorowidze, odgrywają pierwszoplanową rolę.

Chemical Abstracts (Chem. Abstr.)

Czasopismo wydawane jest od 1907 r. przez Amerykańskie Towarzystwo Chemiczne. Zawiera wyczerpujące streszczenia, jeżeli chodzi o podawany materiał i ilość referowanych czasopism (w roku 1956 podano ich spis, który uzupełniany jest w kolejnych rocznikach czasopisma). Rejestrowanie informacji prowadzone jest dla każdego rocznika w skorowidzach rocznych: autorów (*Author Index*), rzeczowych (*Subject Index*), wzorów sumarycznych (*Formulas Index*), numerów patentów (*Numerical Pathent Index*).

Skorowidz wzorów sumarycznych wprowadzono w 1911 r., a skorowidz numerów patentów w 1935 r.

Oprócz wyżej wymienionych, ukazało się pięć skorowidzów dziesięcioletnich (*Decennial Index*), obejmujących następujące lata (w nawiasach podano tomy):

I 1907–1916(1–10)	IV 1937–1946(31–40)
II 1917–1926(11–20)	V 1947–1956(41–50)
III 1927–1936(21–30)	

Obecnie, ze względu na znacznie większą ilość publikacji, ukazują się zbiorowe skorowidze pięcioletnie. Obejmują one następujące lata (tomy):

VI 1957–1961(51–55)	VIII 1967–1971(66–75)
VII 1962–1966(56–65)	IX 1972–1976(76–85)

Skorowidze autorów

Ułożone są alfabetycznie wg zasady: nazwisko autora i imiona, tytuł pracy, numer stronicy — a od roku 1934 numer kolumny. Od roku 1967 (Vol. 66) zamiast numeru kolumny wprowadzono kolejny numer streszczenia.

W skorowidzach zbiorowych, po tytule pracy znajduje się dodatkowo numer tomu, oznaczony tłustym drukiem. Litera „P" umieszczona przed numerem stronicy lub tomu oznacza patent. Jeżeli praca miała kilku autorów, wówczas wyróżnione jest tylko pierwsze nazwisko, natomiast pozostałe ułożone są w skorowidzu wg porządku alfabetycznego i zaopatrzone w odsyłacz do nazwiska pierwszego autora.

Skorowidze rzeczowe

Hasła w skorowidzach rzeczowych ułożone są w porządku alfabetycznym. Z pełnego tytułu, na pierwszym planie umieszczone jest hasło podstawowe, dalej znajduje się hasło rozwinięte, numer stronicy (kolumny lub numer streszczenia).

W skorowidzach zbiorowych po haśle rozwiniętym znajduje się dodatkowo numer tomu (tłustym drukiem). Powtarzanie hasła podstawowego zastąpione jest poziomą kreską, po czym następuje hasło rozwinięte itd.

Skorowidze wzorów sumarycznych

Obejmują wzory związków organicznych i nieorganicznych wg porządku alfabetycznego (wzory związków organicznych znajdują się pod literą „C"). Wzory te są uporządkowane wg *systemu Hilla* (podrozdz. 20.2). Po wzorach sumarycznych następują hasła odpowiadające tym wzorom, dalej numery stonic itd. (patrz — skorowidze rzeczowe).

Skorowidze numerów patentów

Skorowidz jest podzielony wg państw, w których zgłoszono patenty, a dalej w każdej grupie są one uszeregowane wg wzrastających numerów. Za numerem patentu znajduje się kreska pozioma i numer stronicy (kolumny lub numer streszczenia). W przypadku, gdyby cyfry liczby patentu rzędów wyższych niż trzeci musiały być powtórzone bez zmiany, są one opuszczone a podawane tylko trzy ostatnie cyfry.

W związku z wydłużeniem się czasu upływającego od ukazania się publikacji do ukazania się streszczenia w *Chemical Abstracts*, pojawiło się w latach siedemdziesiątych kilka czasopism, które prezentują streszczenia wyselekcjonowanych publikacji z ważniejszych czasopism. Są to przede wszystkim: *Current Abstracts of Chemistry and Index Chemicus* i *Chemischer Informationsdienst.*

Chemisches Zentrallblatt (Chem. Zentr).

Czasopismo to, wychodzące od 1830 roku, przestało się ukazywać około 1970 roku. Informacje zawarte w czasopiśmie były rejestrowane początkowo w skorowidzach półrocznych, a potem w skorowidzach rocznych (od 1925). Oprócz tego wydawane były skorowidze ogólne (*Generalregister*), obejmujące przeważnie okresy pięcioletnie, z tym, że skorowidz autorów i skorowidz rzeczowy wychodziły od początku, skorowidz patentów — począwszy od II-ego skorowidza ogólnego, a skorowidz wzorów sumarycznych — począwszy od VI-ego skorowidza ogólnego. Należy dodać, że w przypadku poszukiwania związków korzystniejsze jest posługiwanie się indeksem wzorów, ponieważ indeksy rzeczowe nie obejmują wszystkich referowanych związków.

Skorowidze autorów

Ułożone są wg następującej zasady: nazwisko autora, pierwsze imię autora, rok (dwie ostatnie cyfry), numer tomu (cyframi rzymskimi), tytuł pracy i numer stronicy. Pozioma kreska po tytule i numerze stronicy oznacza powtarzanie poprzednio wymienianego nazwiska. Gwiazdka znajdująca się u góry za numerem stronicy oznacza patent, natomiast klamra obejmująca numer stronicy — książkę.

Skorowidze patentów

Są ułożone wg nazw państw. Pod nazwą kraju znajdują się w kolumnach numery patentów (wg wzrastającej kolejności liczb), a za numerem patentu podany jest rocznik, tom i stronica.

Skorowidze rzeczowe

Skorowidz ułożony jest w porządku alfabetycznym. Na pierwszym miejscu znajduje się hasło podstawowe, następnie numer rocznika i numer tomu. Dalej jest rozwinięcie hasła, nazwisko autora (autorów) w nawiasie oraz numer stronicy. Jeżeli hasło podstawowe rozwijane jest kilkakrotnie, to jest ono zastępowane poziomą kreską.

Skorowidze wzorów sumarycznych

Do 1955 roku indeksy wzorów ułożone są wg *systemu Richtera*, a następnie wg *systemu Hilla* (porozdz. 20.2). Zasady rejestrowania wg wzorów sumarycznych omówione są w przedmowie do indeksu wzorów rocznika 1950 oraz rocznika 1956.

Referatiwnyj Żurnał (Chimia) (RŽ Chim.)

Ukazuje się od 1953 roku w języku rosyjskim i referuje literaturę od 1.I.1953 roku. Posiada podobne zasady podawania danych, jak inne czasopisma referujące. Informacje są rejestrowane w indeksach (skorowidzach) rzeczowych i wzorów sumarycznych.

Beilstein „Handbuch der Organischen Chemie" (Beilstein)

W zasadzie jest to encyklopedia, ale ze względu na ciągłość ukazywania się i zawarty w niej materiał można ją zaliczyć do czasopism referujących.

Dzieło główne (*Hauptwerk*, H) zawiera wyciągi z literatury opublikowanej do 31.XII. 1909 r. Pierwsze uzupełnienie (*Erstes Ergänzungswerk*, EI) — od 1910 do 1919 r., drugie uzupełnienie (*Zweites Ergänzungswerk*, EII) — od 1920 do 1929, trzecie uzupełnienie (*Drittes Ergänzungswerk*, EIII) — od 1930 do 1949, natomiast czwarte uzupełnienie (*Vierte Ergänzungswerk*, EIV) — od 1950 do 1959 r.

Całe wydawnictwo, tzn. dzieło główne i uzupełnienia, podzielone jest na 27 tomów. Poza tym wydano tomy XXVIII i XXIX, które są skorowidzami rzeczowymi i wzorów sumarycznych, oraz tomy XXX i XXXI, obejmujące związki naturalne o nieznanej lub niecałkowicie wyjaśnionej budowie w odpowiednim czasie. Wszystkie związki, opisywane w niniejszym dziele, są uszeregowane wg odpowiedniego podziału. W celu usprawnienia w posługiwaniu się dziełem, cały materiał podzielono na 4877 jednostek liczbowych (liczbowy układ systematyczny, *System Numbers — Syst. No*). Podział ten, stosowany w dziele głównym i wszystkich uzupełnieniach, pozwala na szybkie odszukanie danych dla wybranego związku, za każdym razem bowiem znajduje się on na stronach opatrzonych tym samym numerem liczbowego układu systematycznego (wyjątek stanowią związki naturalne z przyczyn uprzednio podanych).

Każda pozycja referowana w *Beilsteinie* zawiera następujące dane:

1) nazwa związku i nazwy synonimowe;

2) wzór sumaryczny i wzór strukturalny;

3) występowanie, otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne, właściwości fizjologiczne, zastosowanie, reakcje charakterystyczne, związki addycyjne i związki kompleksowe, przy czym dane te są zaopatrzone w odsyłacze do literatury źródłowej (podawane skróty czasopism przyjęte w *Beilsteinie* są umieszczone we wstępie każdego tomu dzieła).

Ogólny skorowidz rzeczowy

Jest ułożony w kolejności alfabetycznej i objemuje tylko związki podstawowe, a wszelkich pochodnych należy szukać pod nazwami związków, z których się wywodzą. W skorowidzu wydanym z pierwszym uzupełnieniem, po nazwie i numerze tomu (cyfry arabskie, tłusty druk) podany jest bez nawiasu numer stronicy dzieła głównego, a w nawiasie numer stronicy pierwszego uzupełnienia. W skorowidzu wydanym z drugim uzupełnieniem, po numerze tomu (cyfry arabskie, tłusty druk) podawane są bez nawiasów numery stronic do dzieła głównego, pierwszego uzupełnienia (numer stronicy poprzedzony rzymską „I") i drugiego uzupełnienia (numer stronicy poprzedzony rzymską „II").

Ogólny skorowidz wzorów sumarycznych

Wydany z pierwszym uzupełnieniem dzieła, opracowany został wg *systemu Richtera* (podrozdz. 20.2.). Po wzorze sumarycznym wymienione są nazwy wszystkich związków, które jemu odpowiadają. Za nazwą każdego związku podany jest numer tomu a następnie numer stronicy wg zasad podanych dla skorowidza rzeczowego, wydanego z pierwszym uzupełnieniem. Ogólny skorowidz wzorów sumarycznych wydany z drugim uzupełnieniem zestawiony został wg *systemu Hilla* (podrozdz. 20.2.). Posiada on identyczny układ, jak omówiony poprzednio, z tym że numery stronic podawane są bez nawiasów. Odnoszące się do dzieła głównego nie posiadają żadnych oznaczeń, odnoszące się do pierwszego uzupełnienia poprzedzone są rzymską „I", a odnoszące się do drugiego uzupełnienia — rzymską „II".

20.1.3. Literatura typu referatowego

Czasopisma te zawierają informacje na temat wybranych nowo otrzymanych związków chemicznych, tytuły wybranych ważniejszych publikacji bądź też artykuły przeglądowe dotyczące wybranych reakcji chemicznych, stosowania wybranych reagentów, a także okresowe streszczenie nowych publikacji. Do tego rodzaju czasopism należą:

Postępy biochemii (*Postępy Biochem.*)
Wiadomości Chemiczne (*Wiadomości Chem.*)
Angewandte Chemie (*Angew. Chem.*)
Annual Reports on the Progress of Chemistry (*Ann. Rep. Progr. Chem.*)
Chemical Reviews (*Chem. Rev.*)
Chemical Society Reviews
Chemical Titles
Journal of Chemical Education (*J. Chem. Educ.*)

Pure and Applied Chemistry (*Pure Appl. Chem.*)
Quarterly Reviews (*Quart. Rev.* (*London*))
Synthesis
Успехи химии (Усп. хим.)†

20.2. SYSTEMY STOSOWANE PRZY UKŁADANIU SKOROWIDZÓW WZORÓW SUMARYCZNYCH

System Richtera (obecnie nie stosowany)

Związki uporządkowane są wg wzrastającej liczby atomów węgla (kolejno C_1, C_2, itd). W obrębie tej samej liczby atomów węgla związki są podzielone na kolejne grupy wg liczby różnych innych pierwiastków we wzorze sumarycznym. Tak więc, do grupy I należą związki zawierające oprócz węgla jeszcze jeden inny pierwiastek; do grupy drugiej — związki, które oprócz węgla zawierają dwa inne pierwiastki; itd. Wewnątrz tych grup obowiązuje następująca hierarchia pierwiastków: H, O, N, Cl, Br, I, F, S, P, pozostałe pierwiastki wg kolejności alfabetycznej. Zgodnie z tym, związek o wzorze sumarycznym $C_6H_4O_3NCl$ należy do grupy 6 IV. Przy ustalaniu położenia danego związku obowiązuje kolejność: 1 I, 1 II, ..., 2 I, 2II, 2 III, ... itd. O położeniu w obrębie danej grupy decydują: w pierwszej kolejności hierarchia pierwiastków, a w drugiej — liczby atomów kolejnych pierwiastków, np.:

$C_{10}H_5O_3NCl_4$
$C_{10}H_5O_3NBr_2$
$C_{10}H_5O_3ClS$
$C_{10}H_5O_4N_2Br$
$C_{10}H_6$ ...

System Hilla (obecnie powszechnie stosowany)

System ten porządkuje związki chemiczne również wg wzrastającej liczby atomów węgla (C_1, C_2, ... itd), co stanowi podział na grupy (grupa C_1, grupa C_2, ...). W obrębie każdej grupy obowiązuje następująca hierarchia pierwiastków: C, H, pozostałe alfabetycznie. Zgodnie z powyższym, związek o wzorze sumarycznym $C_6H_4ClNO_3$ (omawiany wg systemu Richtera — porównaj kolejność pierwiastków w jego zapisie) należy do grupy C_6. Przy ustalaniu miejsca danego związku obowiązuje kolejność grup: C_1, C_2, ... itd, a o położeniu w grupie decyduje w pierwszym rzędzie hierarchia pierwiastków, w drugiej zaś kolejności liczby atomów kolejnych pierwiastków, np.:

$C_7H_8N_4O_2$
$C_7H_8N_6$
C_7H_8OS
$C_7H_8O_2S$
C_7H_9 ...

† Patrz aneks — podrozdz. 20.3

20.3. ANEKS

Zamiast skrótów tytułów czasopism podanych w alfabecie rosyjskim wygodniej jest stosować skróty zapisane alfabetem łacińskim, oparte na transkrypcji stosowanej w *Chemical Abstracts*.

Spis tytułów czasopism, ułożony w kolejności alfabetycznej przyjętych skrótów (skróty wyróżnione grubym drukiem), podany jest na końcu skorowidza autorów (*Authors Index*) i numerów patentów (*Numerical Pathent Index*) w roczniku 1961 (Vol. 55). Uzupełnienie tego spisu znajduje się w identycznym skorowidzu do Vol. 57 (July–Dec. 1962).

Dalsze uzupełnienia oraz zmiany skrótów są podawane w jednym ze skorowidzów rocznych, a od dłuższego czasu — na końcu każdego zeszytu o parzystym numerze.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że w czasopismach angielskich stosuje się także skróty tytułów oparte na pisowni tłumaczenia angielskiego oryginalnego tytułu, np.:

	Chem. Abs.	ang.
Журнал общей химии	*Zh. Obshch. Khim.*	*J. Gen. Chem. USSR*
Успехи химии	*Usp. Khim.*	*Russ. Chem. Rev.*

Skróty tytułów ważniejszych czasopism radzieckich, stosowane w *Chemical Abstracts* podano poniżej:

Журнал органической химии	*Zh. Org. Khim.*
Известия Академии Наук СССР, Серия химическая	*Izv. A.N. SSSR, Otdel. Khim. Nauk*
Химия гетероциклических соединений	*Khim. Geterotsikl. Soedin.*
Химия природных соединений	*Khim. Prir. Soedin.*
Успехи химии	*Usp. Khim.*
Доклады академии наук СССР	*Dokl. Akad. Nauk. SSSR*
Журнал общей химии	*Zh. Obshch. Khim.*

SKOROWIDZ

Absorbancja 69–71, 223
— dichroiczna 170
absorpcja fotonu 95
— promieniowania elektromagnetycznego 66
acetal dimetylowy aldehydu *m*-nitrobenzoesowego, otrzymywanie 793
— ditioetylowy glukozy 795
— — penta-O-acetylo-O-glukozy 795
— etylenowy acetylooctanu etylu t. 10.4.*3*
acetale, otrzymywanie 502, 503, t. 10.4
—, reakcja ze związkami Grignarda 400, 409, t. 8.25
—, rozpad (hydroliza) 434–436, t. 9.7, t. 9.8
—, zabezpieczanie grupy karbonylowej 434, 792, 793
acetamid t. 2.11
acetofenon t. 8.22.*18*, t. 8.28.*7*, t. 10.4.*6*, t. 10.9.*2*, t. 10.10.*18*, t. 10.13.*8*, t. 11.4.*24*, t. 12.3.*2*, t. 12.17.*7*, t. 14.29.*6*
acetoimidan etylu t. 2.11
3β-acetoksy-5,8-epidioksy-5α, 8β-ergosta-6,22-dien, otrzymywanie fotochemicznie 858
3β-acetoksy-5,7,22-ergostatrien 858
aceton (propanon) t. 1.10, t. 2.13, t. 8.14.*1*, t. 8.20.*14*, t. 8.28.*1*, t. 10.7.*1*, t. 12.18.*1*, t. 12.18.*4*
—, osuszanie 13
—, reakcja z podbrominem sodowym, kinetyka 230–232
acetonitryl t. 12.3.*1*, t. 12.7.*3*
—, odwadnianie 13, 31
acetylen (etyn), absorpja UV t. 2.8
—, bromowanie 269
—, osuszanie 12, 20
acetylenki sodowe, otrzymywanie t. 8.10
— —, reakcja z aldehydami (ketonami) 391, 395, t. 8.14
acetylenodikarboksylan etylu t. 5.11, t. 5.12.*13*
— metylu 281
acetyloalanina, rozdzielanie racematu 833–835
acetylo-D-alanina 834
acetyloaminokwasy, rozdzielanie racematów 833, t. 16.5
1-acetylo-1-*p*-chlorofenoksyetylen t. 6.7.*18*
acetylo-D-fenyloalanina t. 16.5
acetylo-D,L-fenyloalanina, rozdzielanie racematu t. 16.5
N-acetylo-2-fenyloetyloamina t. 6.5.*1*, t. 12.12.*4*
2-acetylofuran 512, 538, 862 t. 10.5.*1*, t. 10.10.*2*
3-acetylofuran, dobór syntonu 862
—, otrzymywanie 631, 632
acetylo-D-leucyna t. 16.5
acetylo-D,L-leucyna, rozdzielanie racematu t. 16.5
acetylomocznik t. 2.11
1-acetylonaftalen t. 6.3.*4*
2-acetylo-5-nitrotiofen t. 10.9.*5*
acetylooctan butylu t. 10.15.*6*
— etylu 185, 509 t. 2.19, t. 10.4.*1*, t. 10.6.*12*, t. 10.15.*2*
— propylu t. 10.15.*4*
2-acetylopirydyna t. 10.10.*6*
3-acetylopirydyna t. 10.10.*13*
4-acetylopirydyna t. 10.10.*15*
2-acetylo-1-propen t. 6.7.*16*
acetylo-D-seryna t. 16.5
acetylo-D,L-seryna, rozdzielanie racematu t. 16.5
1-acetylo-1,2,3,4-tetrahydrochinolina t. 10.2.*7*
2-acetylotiofen t. 8.26.*1*
acetylo-D-walina t. 16.5
acetylo-D,L-walina, rozdzielanie racematu t. 16.5
acydoliza 226
acylaza I 833, 834
N-acylo-N,N'-dicykloheksylomocznik 845

O-acylo-N,N'-dicykloheksyloizomocznik 844, 845
N-acylo-β-fenetyloaminy, synteza układu izochinolinowego 327, 330
acylowanie anionu malonowego 236
— azydkiem peptydu 841
— metodą Friedela–Craftsa 319
addycja elektrofilowa halogenków alkilowych do fosfin 765
— — do nukleofilowego centrum aminy 543
— — — 3-metylo-1-butenu 258
— — — wiązania wielokrotnego węgiel–azot 622, 623,
— — — — — węgiel–węgiel, kierunek 258
— — — — — —, mechanizm 257
— — — — — —, przykłady reakcji 255
— — — — — —, rozpoczynana atakiem chlorowca 266–268
— — — — — —, — — protonu 259–262
— Michaela p. reakcja
— nukleofilowa do akrylonitryiu 279
— — — alkenów 255, 278, 279
— — — alkinów 281–283
— — — nienasyconego sulfonu 216
— — — wiązania C=O, amino-, amonoliza 478
— — — — — anionu wodorkowego 493
— — — — —, mechanizm 489
— — — — —, nukleofile z atomem azotu 503–507
— — — — —, — — — węgla, p. reakcje kondensacji
— — — — —, reakcje wtórne 492, 493
— — — — —, rozpad acyl–tlen 475
— — — — —, stereochemia 490–492
— — — — —, związków metaloorganicznych 379, 397
— — — wiązań wielokrotnych węgiel–azot 622, 648, 649
addycja rodnikowa do wiązania wielokrotnego węgiel–węgiel 255, 290, 291
— — — — — — —, addycja bromowodoru 291
— — — — — — —, — związków siarki 292
— — — — — — —, produkty reakcji t. 5.10
1,4-addycja dwutlenku siarki do dienów 718, 719
adsorbenty gazów 10
— do chromatografii 39–47, 57
— — — jonowymiennej 47–49
adsorpcja 56, 57
adypinian dietylu t. 9.30.*21*
— 1-metylobutylu t. 12.6.*12*
akrydyna t. 2.26
akrylan etylu 477, t. 5.9.*10*
— —, pochodne, otrzymywanie 458, t. 9.24
— metylu t. 5.8.*1*, t. 5.11, t. 11.14.*12*
akryloaldehyd t. 5.11, t. 5.12.*11*
akryloilooctan metylu t. 9.3.*2*
akrylonitryl 279, 283, 286, 653, t. 5.7, t. 5.9.*2*, t. 5.11, t. 11.14.*9*
aktywność w skali Brockmanna 39
— katalizatora 32, t. 1.11
L-alanina, chlorowodorek estru benzylowego t. 15.12
—, — — etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
—, — ftaloilowa t. 15.6
Z-D-alanina t. 16.2
Z-D-alanina · hydrazyd L-tyrozyny t. 16.2
Z-D,L-alanina, rozdzielanie racematu t. 16.2
L-alanyloglicyna t. 15.3.*2*
aldehyd anyżowy t. 10.9.*7*, t. 10.10.*20*, t. 10.13.*17*
— benzoesowy (benzaldehyd) t. 8.6.*11*, t. 8.20.*5*, t. 8.27.*1*, t. 10.4.*4*, t. 10.9.*4*, t. 10.10.*8*, t. 10.12.*6*, t. 10.13.*12*, t. 10.14.*1*, t. 12.10.*1*, t. 12.13.*2*, t. 12.18.*7*, t. 14.30
— —, kondensacja aldolowa 523
— —, otrzymywanie 368
— 2,2-*bis*(hydroksymetylo)masłowy, otrzymywanie 527
— *p*-bromobenzoesowy t. 12.10.*5*
— 1-bromocynomonowy t. 5.4
— 2-chinolilowy t. 10.12.*23*
— *o*-chlorobenzoesowy t. 12.13.*10*
— *p*-chlorobenzoesowy t. 12.10.*3*, t. 12.13.*12*
— cynamonowy t. 5.4, t. 10.3.*1*, t. 10.9.*9*, t. 12.13.*18*
— —, otrzymywanie 324
— 1,2-dibromo-1-metylopropionowy t. 5.4
— 2,6-dihydroksybenzoesowy 534
— 2,4-dimetoksybenzoesowy, otrzymywanie 324
— 4-dimetyloaminobenzoesowy t. 10.12.*15*, t. 10.14.*6*
— 2,4-dinitrobenzoesowy, otrzymywanie 676
— β-(2-furylo)akrylowy t. 10.10.*23*
— 2-hydroksy-1-naftoesowy t. 6.4.*14*
— izokapronowy t. 8.20.*8*, t. 8.20.*17*
— izomasłowy, kondensacja z cyklopentanonem 491, 492
— krotonowy 136, 514
— masłowy, kondensacja krotonowa 521
— —, kondensacja Tollensa 527
— *m*-metoksybenzoesowy t. 8.27.*5*
— *o*-metoksybenzoesowy t. 8.27.*3*
— *p*-metoksybenzoesowy, otrzymywanie 668
— 2-metylenowalerianowy, otrzymywanie 527
— *p*-metylobenzoesowy, otrzymywanie 668
— mrówkowy (metanal), absorpcja UV t. 2.13
— —, kondensacja Tollensa 515, 527
— —, metylowanie amin 661, 670, 671
— 1-naftoesowy, otrzymywanie 668

aldehyd 2-naftoesowy t. 12.13.*20*
— *m*-nitrobenzoesowy t. 10.14.*9*, 14.30
— —, otrzymywanie acetalu 793
— *o*-nitrobenzoesowy 535, t. 12.10.*7*
—, reakcja z ketonami 184
— *p*-nitrobenzoesowy t. 10.3.*3*, t. 12.10.*11*
— 5-nitro-2-tienylowy t. 10.9.*1*
— octowy 515, t. 8.6.*8*, t. 8.20.*2*, t. 12.18.*10*
— —, absorpcja UV t. 2.13
— —, 2,4-dinitrofenylohydrazon 266
— —, próba jodoformowa 185
— —, wytwarzanie 262
— 2-pirydylowy t. 10.12.*18*
— 3-pirydylowy t. 10.12.*21*
— salicylowy 205, t. 6.4.*2*, t. 8.27.*7*. t. 12.13.*8*
— tereftalowy t. 12.13.*16*
— *m*-toluilowy t. 12.13.*6*
— *o*-toluilowy t. 12.13.*4*
— *p*-toluilowy t. 10.10.*17*
— walerianowy 527
aldehydy, absorpcja UV 100, 101, 119, t. 2.13, t. 2.14
—, aktywność atomu wodoru w wiązaniu C—H 307
—, częstości grupowe IR 81
—, otrzymywanie przez redukcję nadtlenków t. 14.22
—, — — utlenianie 1,2-dioli 250
—, — w przegrupowaniu oksiranów 240
—, — — — pinakolinowym 238
—, — — reakcji Hofmanna 593
—, — — — Sommeleta 359, 366
—, — — — Stephena 667
—, reakcja z aldehydem mrówkowym 527
—, — — aminami 670, t. 12.18
—, — — diazoalkanami 584
—, — — diazoestrami 585
—, — — furoaldehydem 522, t. 10.8
—, — — nadchloranami amin 511, t. 10.7
—, — ze związkami cynkoorganicznymi 410, 411
—, reakcje grupowe 183, 184
—, — kondensacji 514–519, 522–524, 527, 528, 533
—, — z nukleofilami azotowymi 503, 505–507
—, — ze związkami metaloorganicznymi 381, 397, t. 8.20
—, reaktywność 490
—, redukcja 498, 501, 658, t. 10.3
—, synteza nitryli 654
— aromatyczne, kondensacja Claisena–Schmidta 514
— —, — Doebnera 533, t. 10.14
— —, — Knoevenagela 528 t. 10.12
— —, otrzymywanie 322–327, 657, 663 t. 6.4, t. 12.13
aldehydy α,β-nienasycone, otrzymywanie w kondensacji krotonowej 514
— —, — — — Claisena–Schmidta 514
aldiminy, reakcja ze związkami magnezoorganicznymi, 379, 625, 632
aldoksymy, synteza kwasów karboksylowych 654, t. 12.11
—, — nitryli 654, t. 12.10
aldol 513
alkaloidy, wykrywanie 194
alkany, absorpcja UV 97, 120
—, chlorowanie 306
—, częstości grupowe IR t. 2.6
cis-alkenowanie 775, 776
trans-alkenowanie 776
alkeny, absorpcja UV t. 2.8, t. 2.9
—, — w podczerwieni 88, 256, 257
—, addycja alkoholi 261, t. 5.3
—, — chlorowcowodorów 259, 260, 262, 291, t. 5.2, t. 5.10
—, — kwasów 260, t. 5.3
—, — tioli 261, 292, t. 5.10
—, — wodoru 295, 296
—, — wody 261
—, aktywność wiązania C—H 307
—, alkoksybromowanie 267, 268, 270–272
—, hydroksybromowanie 267, 268, 270–272
—, hydroksylowanie stereospecyficzne 272–275
— jako czynniki alkilujące 311, 313
—, otrzymywanie przez dehydratację alkoholi 457
—, — w reakcji Wittiga 771, 774–776, t. 14.29, t. 14.30
—, — z zastosowaniem odczynników Hornera 777
—, powstawanie w reakcji degradacji Hofmanna 344–347, t. 6.7
—, przesunięcia chemiczne protonów 256
—, reakcje grupowe 177
—, utlenianie 251, 272–275, t. 5.6
alkilidenofosforany, odczynniki w reakcji Wittiga 771
alkilidenotrifenylofosforany 771–773, t. 14.30
N-alkiloformamid, otrzymywanie 601
N-alkiloformanilidy, otrzymywanie 437, 440, 441, t. 9.11
alkilofosfoniany (odczynniki Hornera) 777
alkiloftalimidy, hydroliza 615–617, t. 11.33
—, otrzymywanie 614, t. 11.32
α-alkilo-β-furyloakroleiny, otrzymywanie 522, t. 10.8
alkiloksyketony, otrzymywanie 591, t. 11.22
alkilolit 381
alkilowanie anionu malonowego 236
— diazometanem 584
— metodą Friedela–Cratftsa 310–319, t. 6.2

alkilowanie redukcyjne amin 660, 661
alkiny, absorpcja UV t. 2.8, t. 2.9
—, addycja alkoholi 261, 281
—, — amin 281, 282
—, — chlorowcowodorów 260
—, — elektrofiłowa 259
—, — nukleofiłowa 281–283
—, — tioli i innych związków siarkoorganicznych 282
—, — wodoru 295, 297
—, — wody 262
—, reakcje grupowe 177
alkohol allilowy t. 14.18
— β-amino-α-fenyloetylowy, otrzymywanie pochodnych 431, 433 t. 9.6
— benzhydrylowy t. 10.3.*6*
— benzylowy, t. 9.34.*3*, t. 14.16, t. 14.32
— —, otrzymywanie 368
— —, rzędowość reakcji utleniania 228
— *p*-bromobenzylowy t. 14.16
— β-butyloamino-α-fenyloetylowy t. 9.6.*6*
— *n*-butylowy (1-butanol) t. 7.7, t. 9.10.*7*
— *tert*-butylowy 244, t. 1.5, t. 9.13.*1*, t. 14.18
— —, analiza widmowa 200, 201, 203
— *p*-chlorobenzylowy t. 14.16
— 2-chloroetylowy t. 9.10.*1*
— 2-chloropropylowy t. 9.10.*5*
— cynamylowy t. 10.3.*2*
— β-dibutyloamino-α-fenyloetylowy t. 9.6.*8*
— α,α-dimetylo-4-fluoro-3-trifluorometylobenzylowy t. 9.25.*3*
— α,α-dimetylo-3-trifluorometylobenzylowy t. 9.25.*1*
— β-dipropyloamino-α-fenyloetylowy t. 9.6.*4*
— β-etyloamino-α-fenyloetylowy t. 9.6.*2*
— α-etylo-4-nitrobenzylowy t. 9.25.*5*
— etylowy p. etanol
— 3-fenyloallilowy t. 14.32
— 1-fenyloetylowy t. 14.18
— 2-fenyloetylowy t. 14.18
— *n*-heksylowy (1-heksanol) t. 7.7, t. 14.18, t. 14.32
— —, otrzymywanie 406
— izopropylowy (2-propanol) t. 1.5, t. 7.7, t. 9.16.*3*, t. 14.15, t. 14.18
— —, odwadnianie 25
— *p*-ksylilowy t. 14.16
— 4-metoksyfenacylowy, otrzymywanie 592
— metylowy p. metanol
— neopentylowy t. 14.18, t. 14.32
— *p*-nitrobenzylowy t. 10.3.*4*
— 3-(5-nitro-2-tienylo)allilowy, otrzymywanie 501
— *n*-propylowy (1-propanol) t. 1.5, t. 7.7, t. 9.10.*3*, t. 9.14.*1*, t. 9.17.*3*, t. 9.19.*5*
alkohol *n*-propylowy, odwadnianie 25
alkoholany, otrzymywanie 461–463
alkohole absolutne 25
—, addycja do wiązań wielokrotnych węgiel–węgiel 261, 281
— butylowe, szybkość reakcji z bezwodnikiem octowym 227
—, częstości grupowe IR 81, 461
—, dehydratacja 457, 458, 460, t. 9.25
—, eliminacja E1 457, 458
—, — E2 457
—, estryfikacja 469–471
—, kwasowość 460
—, określanie rzędowości 180
— optycznie czynne trzeciorzędowe, w reakcji estryfikacji 470
—, otrzymywanie przez redukcję wodoronadtlenków t. 14.22
—, — — — związków karbonylowych 498, 500, 501, t. 10.2, t. 10.3
—, — — rozpad oksiranów 431
—, — z udziałem związków litoorganicznych 386, t. 8.6
—, — — — — magnezoorganicznych 397, 399, 400, 405, 406, 408, t. 8.15, t. 8.20, t. 8.21, t. 8.23
—, — — — — sodoorganicznych 391, 395 t. 8.14
—, podstawienie nukleofilowe grupy OH 442
—, reakcja z chlorkiem tionylu 450–452
—, — — diazometanem 462
—, — — dihalogenofosforanami 785, 788
—, — — kwasami chlorowcowodorowymi 443–445
—, — — trójhalogenkami fosforu 454–456
—, — ze związkami litoorganicznymi 381
—, reakcje grupowe, pochodne krystaliczne 180, 181
—, reaktywność wiązania C—O 442
—, — — OH 454, 460
—, — w procesie eliminacji 457
—, redukcja 374, 375
—, rozpad oksydatywny wiązania C—C 252
—, — wiązania C—O 454, 457, 729
—, stałe fizyczne t. 1.5
alkoksybromowanie alkenów 267, 268
alleny, absorpcja UV 108
allilobenzen 651, t. 5.2.*3*
allilometylo-1,2-difenyloetyloamina t. 11.28.*2*
amalgamat sodowy 51
amid benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanyloglicyny t. 15.3.*7*
— benzyloksykarbonylo-L-lizylo-L-tyrozyny t. 15.4.*3*

amid kwasu cynamonowego t. 10.14.*5*
— — dekanowego 596
— — 2,2-dipropylowalerianowego 596
— — 2-heptylo-2-metylononanowego 596
— — 3-izochinolinokarboksylowego 596
amidek sodowy 51
amidki potasowców 10
amidy jako rozpuszczalniki 31
— kwasów karboksylowych, absorpcja UV 100
— — —, N-chlorowcowanie 592
— — —, częstości grupowe IR 81, 545
— — —, N,N-dipodstawione, redukcja 500, t. 10.2
— — —, N-halogenopochodne 594
— — —, hydroliza przez nitrozowanie 582–584 t. 11.18
— — — α,β-nienasyconych, otrzymywanie aldehydów 593
— — —, N-nitrozowanie pierwszorzędowych 547
— — —, — N-podstawionych 547
— — —, odalkilowanie 611–613
— — —, otrzymywanie, reakcja grupowa estrów 188
— — —, —, — — kwasów 187
— — —, pierwszorzędowe, otrzymywanie przez hydrolizę nitryli kwasem polifosforowym 635, 640, t. 12.5
— — —, —, — — — z zastosowaniem katalizatorów zasadowych 648, 649
— — —, —, — w procesie amonolizy 478
— — —, —, — z chlorków kwasowych 373, 374, t. 7.12
— — —, pK_a 544
— — —, N-podstawione, otrzymywanie przez addycję związków Grignarda do izocyjanianów 627
— — —, —, — w procesie aminolizy 478, 479
— — —, przegrupowanie w reakcji podbrominowej 592
— — —, — utleniające 593, 597, t. 11.24
— — —, reakcja podbrominowa Hofmanna 592, 595
— — —, — podstawienia nukleofilowego 492
— — —, reakcje grupowe 189, 190
— — —, reaktywność względna 490
— — —, spektrometria masowa 545
— — sulfinowych, otrzymywanie 698, 705, t. 14.4
— — sulfonowych, częstości grupowe IR t. 14.5
— — —, N-halogenopochodne 594
— — —, nitrozowanie 582
— — —, otrzymywanie 706, 710, t. 14.6
— — —, reakcje grupowe 197
— kwasu mlekowego, N-podstawione, otrzymywanie 479, t. 9.31
— — mrówkowego, wprowadzanie grupy aldehydowej metodą formamidową 322, 323
amidy pochodnych kwasu malonowego, otrzymywanie 479, 481, t. 9.32
m-aminoacetofenon t. 13.4.*4*
p-aminoacetofenon t. 11.4.*23*, t. 11.10.*17*
o-aminoacetofenony, wewnątrzcząsteczkowe sprzęganie 554
aminoalkohole, otrzymywanie 431
α-aminoalkohole, deaminacja 239
— jako produkty hydrolizy związków Grignarda 626
— — — pośrednie w reakcji Knoevenagela 518
—, tworzenie enamin 506
1-aminoantrachinon t. 11.4.*37*
p-aminobenzoesan etylu t. 13.5.*6*
m-aminobenzyloamina t. 11.4.*1*
2-amino-5-bromoacetofenon t. 11.15.*1*
1-amino-2-buten t. 11.33.*6*
3-amino-1-buten t. 11.33.*8*
4-amino-1-buten t. 11.33.*10*
2-amino-5-chloroacetofenon t. 11.15.*3*
1-amino-2-cyjanocykloheksen, otrzymywanie 633
p-amino-N,N-dimetyloanilina t. 13.3.*10*
2-amino-3,5-dimetylofenol 90
aminoestry, otrzymywanie z aminocyjanków 635
m-aminofenol t. 11.9.*9*, t. 13.3.*2*
o-aminofenol 442, t. 9.12.*1*
p-aminofenol t. 13.4.*2*
aminofenole w syntezie chinonów 600
1-(4-aminofenylo)-2-aminopropan t. 11.4.*5*
2-(2-aminofenylo)etyloamina t. 11.4.*3*
3-aminoizochinolina, otrzymywanie 596
aminokomponent w syntezie peptydów, 837, 841, 843–845, 848, 850, t. 17.1
3-aminokrotonian etylu, otrzymywanie 509
— —, zastosowanie w syntezie estru etylowego kwasu 6-(2-furylo)-2-metylonikotynowego 512
aminokwas acylujący 837, 838, 844
— N-chroniony 829, 843, 845, 847–850
aminokwasy, pochodne krystaliczne 191
—, reakcje grupowe 191
—, rozdzielanie racematów 826, 827, 829, 831–833, t. 16.2, t. 16.3, t. 16.5
—, zabezpieczanie i uwalnianie grupy aminowej 801–812
—, — — — — — w syntezie peptydów 839
—, — — — — karboksylowej 813–820
aminoliza estrów 478, 479
β-aminonitryl 627, 628
5-aminopentanol, otrzymywanie 617
3-aminopirydyna t. 11.16.*10*
3-aminopropionitryl t. 11.33.*14*
aminy, absorpcja UV t. 2.10, t. 2.23, t. 2.26
—, acetylowanie 193
—, addycja do akrylonitrylu 279, 283, t. 5.7

aminy, addycja do wiązań wielokrotnych węgiel–węgiel 255, 279, 282, 283, t. 5.8
—, alkilowanie redukcyjne 660, 661, 668, 670, 671, t. 12.18, t. 12.19
—, — solami sulfoniowymi 722
—, benzoilowanie amin aromatycznych 373
—, N-chlorowcowanie 592, 594
— cykliczne o małych, pierścieniach, trwałość 544
—, częstości grupowe IR, 81, 545, t. 2.6
—, diazowanie (N-nitrozowanie amin pierwszorzędowych) 546, 548
—, formylowanie trzeciorzędowych amin aromatycznych 323, t. 6.4
—, metylowanie formaldehydem 661, 670
—, N-nitrozowanie amin drugorzędowych 546, 581
—, odaminowanie amin aromatycznych 560–564, t. 11.4
—, określanie rzędowości 192, 193
—, otrzymywanie przez addycję do alkenów t. 5.8
—, — — hydrolizę alkiloftalimidów 615
—, — — redukcję oksymów 667
—, — — — N-tlenków związkami fosforoorganicznymi 684, t. 14.22
—, — — — wiązań wielokrotnych węgiel–azot 657
—, — — — — — —, katalityczne uwodornienie 661, t. 12.12
—, — — — — — — sodem 659, 667, t. 12.16
—, — — — — — — wodorkami 658, 670, t. 12.15, t. 12.18
—, — — — związków nitrowych i nitrozowych 675–678
—, — — — — — — — — borowodorkiem sodowym 680, t. 13.3
—, — — — — — — — — cykloheksenem (katalitycznie) 681, t. 13.4
—, — — — — — — — — żelazem 682, t. 13.5
—, — w reakcji aldimin ze związkami Grignarda 625, 626, 632, t. 12.4
—, — — — Eschweilera–Clarke'a 661, 670, t. 12.19
—, — — — Leukarta–Wallacha 661
—, — — — Lossena 597, t. 11.23
—, — — — nitryli ze związkami Grignarda 624, 629, t. 12.2
—, — — — podbrominowej Hofmanna 595
—, — z ketonów i amoniaku, redukcja katalityczna 668, t. 12.17
—, pochodne krystaliczne 193, 194
—, przesunięcia chemiczne protonów 545, t. 2.32
—, reakcja z karbenami 600, 601
—, — — oksiranem 431, 432, t. 9.5
—, — — tlenkiem styrenu 433, t. 9.6
aminy, reakcja ze związkami karbonylowymi 509, 511, t. 10.6, t. 10.7
—, reakcje grupowe 192–194
—, reaktywność 543, 544
—, rozdzielanie racematów 824, t. 16.1
—, rozpad wiązania C—N w azirydynach 610
—, spektrometria masowa 545
—, utlenianie do aminotlenków 598
—, — — chinonów 599, 600, t. 11.25
—, zasadowość 233, 234, 478, 479, 503, 543, 544
— nienasycone, trwałość 544
amoniak, charakterystyka 16, 26
—, odwadnianie 16, 26
—, w procesie alkilowania 668, 669, t. 12.17
—, — — amonolizy 478, 479, t. 9.32
—, — — redukcji sodem 606
amonoliza 478, 479
amplituda molekularna 171
analiza chromatograficzna 59, 65, 66
— elementarna 173, 174, 199, 203
— jakościowa 173–198
— mieszanin 197, 198
— rentgenostrukturalna 164, 165
— spektroskopowa ilościowa 70
5α-androstano-17-tion t. 2.16
anilidy kwasów karboksylowych, otrzymywanie 187, 189
anilina t. 5.7.*6*, t. 5.8.*5*, t. 7.11, t. 8.29.*1*, t. 9.5.*1*, t. 9.11.*1*, t. 11.1.*1*, t. 11.7.*7*, t. 11.8.*1*, t. 11.9.*1*, t. 11.10.*1*, t. 11.12.*1*, t. 11.14.*8*, t. 11.16.*1*, t. 11.30.*10*, t. 12.18.*5*, t. 12.18.8
—, podstawienie elektrofilowe 219
2-(anilino)propionian metylu t. 5.8.*6*
anion alkoholanowy, wewnętrzna transestryfikacja 430
— ftalimidkowy, udział w reakcjach 613
— karboksylanowy, budowa 463
— —, powstawanie w reakcji nukleofilowej z bezwodnikiem 483
— —, względna reaktywność 490
— kwasu nitronowego 675
— malonianowy, udział w reakcjach 236
— nadtlenowodorowy jako katalizator 649
— sulfinianowy, budowa 700
— tiofenolanowy w reakcjach odalkilowania 603
— — — — odbenzylowania 603, 605
— wodorkowy jako nukleofil w reakcjach ze związkami karbonylowymi 493–502
anionity t. 1.19, t. 1.20
anizol t. 6.1, t. 7.8, t. 8.5.*1*, t. 11.4.*16*
—, otrzymywanie pochodnej litowej 381
—, reakcja z kwasami sulfinowymi 196
anizotropia wiązania 93

antracen t. 2.25, t. 2.26, t. 5.11, t. 5.12.*6*
antrachinon 185, t. 11.4.*38*
aparatura spektroskopowa 71, 74–76, t. 2.2
L-arginina t. 2.36
—, chlorowodorek estru metylowego t. 15.10
argon 22
arylodialkilokarbinole, redukcja 375
N-aryloetanoloaminy, otrzymywanie 431, 432, t. 9.5
arylohydrazony, cyklizacja p. reakcja Fischera
— estrów α-oksykwasów 554
α-aryloksyamidy, otrzymywanie w reakcji Passeriniego 653
arylowanie metodą Gomberga–Bachmanna 552
— wewnątrzcząsteczkowe 552, 575, t. 11.13
— związków nienasyconych 533, 553, 576, t. 11.14
L-asparagina, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
—, — *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
auksochrom 96
azirydyna 626, t. 11.30.*2*
—, otwarcie pierścienia 544, 610
aziryna 626
azobenzen, absorpcja UV t. 2.29
—, izomeryzacja 853
—, otrzymywanie izomeru (*Z*) 855
azodikarboksylan dietylu t. 2.20
azoksymetan t. 2.21
azoksypochodna, powstawanie w procesie redukcji związków nitrowych 677
azoksyzwiązki, absorpcja UV 108, t. 2.21
azolidyna t. 2.10
azometan t. 2.20
azopochodna 677
azot, metody oczyszczania 21, 22, t. 1.3
azotan etylu t. 2.21
azotany alkilowe 106, t. 2.21
azotyn butylu t. 2.21
— *tert*-butylu t. 2.21
azotyny alkilowe 108, t. 2.21
azozwiązki 106, t. 2.20
azydek acylu, przegrupowanie 593
— *tert*-butyloksykarbonylowy, otrzymywanie 802, 808, 809
— etylu t. 2.22
— peptydu, acylowanie peptydu 841
— —, otrzymywanie 841
— —, reakcja z aminokwasem lub peptydem 841
— sodowy 593
2-azydobutan t. 2.22
azyna butanalu t. 2.15
— propanonu t. 2.15
azyny 621
Barowy siarczan, przygotowanie katalizatora 36
benzamid t. 7.12, t. 11.24.*5*, t. 12.5.*2*
benzen t. 1.7, t. 6.2.*1*, t. 6.3.*7*
—, absorpcja UV 109, 110, 120, 852, t. 2.25
—, miejsce w szeregu eluotropowym 57
—, odwadnianie 13, 27
—, otrzymywanie dipodstawionych pochodnych 302
—, podstawienie elektrofilowe 219, 230
—, reakcja fotochemiczna z bezwodnikiem maleinowym 852
benzenoazomalononitryle, otrzymywanie 579, 581
benzenosulfinamid t. 14.4.*27*
benzenosulfinian mentylu t. 14.4.*21*
— metylu t. 14.4.*16*
benzenosulfonamid t. 14.6.*30*
benzenotiol 604, t. 5.3.*6*, t.5.8.*13* t. 5.10.*12*
benzilan *tert*-butylu, otrzymywanie 244
2,3-benzo-1,4-dihydropiranu pochodne 280
benzoesan 4-chlorobutylu t. 9.2.*8*
— etylu, t. 8.21.*11* t. 9.9.*2*, t. 9.30.*17*
— fenylu t. 7.11
— metylu t. 10.16.*8*
— 2-naftylu t. 7.11
benzofenon t. 8.22.*21*, t. 10.3.*5*
benzofuran t. 5.11
—, pochodne litowe 381
N-benzoilo-2-(3′,4′-dimetoksy)fenyloetyloamina t. 6.5.*5*
N-benzoilo-2,6-dimetylopiperydyna t. 11.31.*1*
N-benzoilo-1-fenoksyetylen t. 6.7.*20*
N-benzoilo-2-fenyloamina t. *6.5.10*
1-benzoilo-2-fenyloeten t. 2.29
N-(α-benzoilo-β-fenylo)etylopiperydyna t. 11.28.*12*
3β-benzoiloksy-5-cholesten 166
1-benzoilonaftalen t. 6.3.*5*
benzoilooctan etylu t. 2.19
N-benzoilo-1-metylo-2-fenyloetyloamina t. 11.31.*5*
N-benzoilopiperydyna t. 10.2.*5*
α-benzoilopropionian metylu t. 10.16.*10*
benzoilowanie amin aromatycznych 373
— fenoli 373
benzoksazol t. 9.12.*3*
—, otrzymywanie pochodnych 438, 441
benzonitryl 647, t. 5.11, t. 12.1.*8*, t. 12.9.*3*, t. 12.9.*9*, t. 12.10.*2*, t. 12.12.*1*, t. 12.13.*1* p. cyjanek
benzotiazol t. 9.12.*9*
—, otrzymywanie pochodnych 438, 441, t. 9.12
2-benzotiofenokarboksylan metylu, otrzymywanie 519, 535
benzotriazol 595
benzylidenoaceton t. 5.4, t. 5.8.*2*
benzylidenoanilina 627, 633, t. 12.15.*5*

N-benzylidenobenzyloamina t. 12.4.*10*
N-benzylidenoetyloamina t. 12.4.*4*
N-benzylidenometyloamina t. 12.4.*1*
N-benzylidenopropyloamina t. 12.4.*7*
N-benzyloamid kwasu mlekowego t. 9.31.*6*
benzyloamina t. 9.31.*5*, t. 11.4.*2*, t. 11.30.*8*, t. 11.33.*2*, t. 12.19.*3*
1-benzylo-3,4-dihydro-β-karbolina t. 6.5.16
3-O-benzylo-1,2;5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukoza, otrzymywanie 798
N-benzyloetylenodiamina t. 11.30.*9*
N-benzyloftalimid t. 11.32.*2*
benzyloksybenzen t. 7.8
benzyloksykarbonyloalanina, rozdzielanie racematu 833
benzyloksykarbonylo-D-alanina 833
benzyloksykarbonylo-L-alanyloglicyna t. 15.3.*1*
benzyloksykarbonyloglicyloglicyna t. 15.14.*12*
benzyloksykarbonyloglicylo-L-leucyna t. 15.3.*3*
benzyloksykarbonylo-D-leucyna 833
benzyloksykarbonylo-D-metionina 833
benzyloksykarbonylo-L-prolyloglicyna t. 15.3.*9*
benzyloksykarbonylo-D,L-prolina, rozdzielanie racematu 827
benzyloksykarbonylo-L-prolina 828
benzyloksykarbonylo-L-trepnylo-L-alanina t. 15.14.*14*
benzyloksykarbonylo-D-tryptofan 833
benzyloksykarbonylowe aminokwasy, otrzymywanie 805, 806
— —, reakcja z aniliną wobec papainy 832
— —, rozdzielanie mieszaniny racemicznej za pomocą efedryny 829–831, t. 16.3
— —, — — — — — hydratu tyrozyny 826, t. 16.2
— —, stałe fizyczne t. 15.2
— —, usuwanie grupy benzyloksykarbonylowej 806–808, t. 15.3 t. 15.4
benzylomalonian dietylu t. 9.32.*5*
benzylometylo-1-benzylobutyn-2-yloamina t. 11.28.*4*
benzylometyloketon p. fenylopropanon
N-benzylopiperydyna t. 10.2.*6*
4-benzylorezorcyna t. 6.2.*22*
betainy fosfoniowe, stereochemia w reakcji Wittiga 774–776
Beynona tablice 161
bezwodnik *bis*-indanodionu 193
— kwasu benzoesowego t. 9.33.*3*
— — *endo-cis*-4-cyklohekseno-1,2-dikarboksylowego, otrzymywanie 303
— — 9,10-dihydroantraceno-9,10-*endo*-bursztynowego t. 5.12.*7*
— — 4,5-dimetylo-1,2,3,6-tetrahydroftalowego t. 5.12.*5*
bezwodnik kwasu 3,6-endokso-3,6-dihydroftalowego t. 5.12.*9*
— — ftalowego 484, 803, 810
— — maleinowego (maleinowy) 247, 299, 303, 852, t. 2.12, t. 5.11, t. 5.12.*4*
— — masłowego t. 9.33.*1*
— — 3,6-*endo*-metyleno-1,2,3,6-tetrahydroftalowego 299
— — octowego (octowy) 484, 485, t. 2.11
— — *m*-nitrobenzoesowego t. 9.33.*4*
— — *p*-nitrobenzoesowego t. 9.33.*5*
— — walerianowego t. 9.33.*2*
bezwodniki kwasowe, absorpcja UV 100
— — jako czynniki acylujące 321, 322
— —, otrzymywanie 481–483, t. 9.33
— —, reakcje grupowe 189
— —, reaktywność 483, 484, 490, 492
— —, rozdzielanie racemicznych alkoholi 484
— —, zabezpieczanie grupy hydroksylowej 484, 796
— mieszane, powstawanie w reakcji kwasów aromatycznych z chlorkiem oksalilu 465
— —, wykorzystanie w syntezie peptydów 842–844
bibuły do chromatografii t. 1.17
bifenyl t. 2.25, t. 8.5.*3*
4-bifenylolit t. 8.5.*4*
bis(2-cyjanoetylo)fosfina t. 5.7.*14*
1,4-*bis*(dicyjanometylo)cykloheksan, otrzymywanie 529
1,3-*bis*(α-hydroksybenzylo)cykloheksan, otrzymywanie 523
borowodorek sodowy, otrzymywanie dwuboranu 17
— —, redukcja związków karbonylowych 496, 500
— —, — — — w obecności amin 661
— —, — — nitrowych i nitrozowych 680, 681
— —, zastosowanie w redukcji, aparatura 37, 38
— —, — — —, warunki 53
brom, przyłączanie do wiązań wielokrotnych węgiel–węgiel 266
bromek allilotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— allilu t. 14.24, t. 14.32
— 2-aminofenacylu t. 11.15.*5*
— (*p*-aminofenylo)trifenylofosfoniowy t. 14.27.*7*
— N-benzylo-N-fenacylopiperydyniowy t. 11.28.*11*
— benzylomagnezowy t. 14.9
— benzylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— benzylu 798, t. 7.4, t. 14.24, t. 14.32
— bromofenylomagnezowy t. 14.20
— (*p*-bromofenylo)trifenylofosfoniowy t. 14.27.*5*
— 2-(3-bromo)tiofenomagnezowy t. 8.19.*8*
— 2-(5-bromo)tiofenomagnezowy t. 8.19.*10*
— butylofenylodibenzylofosfoniowy t. 14.25
— *n*-butylomagnezowy 406, t. 8.16.*16*, t. 8.20.*13*, t. 8.24.*1*

bromek *tert*-butylomagnezowy t. 14.9
— (*p*-chloro)fenylomagnezowy t. 14.20
— cholesterylu t. 14.32
— cynamonylu t. 14.32
— dimetylobenzylofenycyloamoniowy t. 11.28.*5*
— dimetylo-4-bromobenzylo-4-bromofenacyloamoniowy t. 11.28.*9*
— dimetylo-4-metoksybenzylofenacyloamoniowy t. 11.28.*7*
— dimetylotribenzylofosfoniowy t. 14.21
— *n*-dodecylomagnezowy t. 14.4.*1*
— dodecylotrifenylofosfoniowy t. 14.27.9
— etylobutylobenzylododecylofosfoniowy t. 14.26
— etylobutylodibenzylofosfoniowy t. 14.26
— etylofenylodibenzylofosfoniowy t. 14.25, t. 14.26
— etylomagnezowy t. 8.16.*8*, t. 8.20.*4*, t. 8.20.*7*, t. 8.20.*10*, t. 8.21.*7*, t. 8.22.*7*, t. 8.22.*10*, t. 8.22.*13*, t. 8.25.*4*, t. 8.25.*7*
— etylotri(*p*-tolilo)fosfoniowy t. 14.27.*13*
— etylu p. bromoetan
— fenacylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— fenacylu t. 14.24
— α-fenetylu 337
— (2-fenoksyetylo)trifenylofosfoniowy, otrzymywanie 764, 768
— 2-fenyloetylu t. 9.16.*12*, t. 11.32.*3*
— fenylomagnezowy 629, 631, t. 8.16.*18*, t. 8.21.*10*, t. 8.22.*16*, t. 8.23.*1*, t. 8.24.*3*, t. 14.9, t. 14.20
— heksylomagnezowy t. 14.20
— heksylu t. 14.32
— izopropylu p. 2-bromopropan
— karboetoksymetylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— karbometoksymetylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— *p*-metoksyfenylomagnezowy t. 8.24.*7*
— metyloetylodibenzylofosfoniowy t. 14.26
— metyloetylofenylobenzylofosfoniowy t. 14.26
— metylofenylodibenzylofosfoniowy t. 14.25
— metylomagnezowy t. 8.16.*4*, t. 8.22.*1*, t. 8.22.*4*
— metylotrifenylofosfoniowy, otrzymywanie 766
— —, redukcja t. 14.21
— metylu (bromometan) t. 2.10, t. 8.16.*3*
— 1-naftylomagnezowy 754 t. 8.16.*20*, t. 8.23.*5*, t. 8.24.*9*
— 2-naftylomagnezowy t. 8.23.*3*
— neopentylu t. 14.32
— *p*-nitrobenzylowy 187
— *o*-nitro-α-fenetylu, otrzymywanie 337
— *p*-nitro-α-fenetylu, otrzymywanie 337
— pentylu t. 14.32
— 2-pirydylomagnezowy t. 8.19.*6*
— 3-pirydylomagnezowy t. 8.19.*4*
— *n*-propylomagnezowy t. 8.16.*12*, t. 8.25.*10*
— *n*-propylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— *n*-propylu p. bromopropan
bromek *p*-tolilomagnezowy t. 14.9, t. 14.20
— trifenylo(*p*-metoksyfenylo)fosfoniowy t. 14.27.*1*
— trifenylometylofosfoniowy t. 14.27.*11*
— trifenylo(*m*-tolilo)fosfoniowy t. 14.27.*3*
— winylotrifenylofosfoniowy, otrzymywanie 768
— —, zastosowanie w syntezach 763
bromki alkenomagnezowe, otrzymywanie 401, t. 8.17
— alkilowe, otrzymywanie 447–449, t. 9.16, t. 9.17, t. 9.18, t. 14.32
— alkinomagnezowe, otrzymywanie 402, t. 8.18
— arylowe, otrzymywanie 566, t. 11.6
— *p*-bromofenacylowe, reakcja z kwasami 187
— *p*-fenylofenacylowe, reakcja z kwasami 187
— *p*-nitrobenzylowe, reakcja z kwasami 187
N-bromoacetamid 270, t. 5.5
m-bromoanilina t. 11.1.*11*, t. 11.3.*1*, t. 11.6.*13*
o-bromoanilina t. 13.5.*2*
p-bromoanilina t. 11.5.*9*, t. 11.12.*11*, t. 11.16.*7*
N-bromobenzamidy, otrzymywanie 594
bromobenzen t. 6.2.*19*, t. 8.3.*3*, t. 8.4.*1*, t. 8.13.*1*, t. 8.16.*17*, t. 12.1.*7*, t. 12.2.*2*
p-bromobenzonitryl t. 12.10.*6*
4-bromobifenyl t. 11.12.*12*
3-bromo-2-bromometylopropionian etylu t. 9.30.*15*
1-bromobutan (bromek butylu) t. 7.2, t. 7.3, t. 7.4, t. 7.5, t. 7.7, t. 7.8, t. 8.1, t. 8.2, t. 8.12.*3*, t. 8.16.*15*, t. 9.16.*6*, t. 9.17.*6*, t. 11.31.*4*, t. 14.25
2-bromobutan t. 7.4, t. 9.16.*10*
3-bromo-2-butanol (*treo*) t. 5.5.*10*
2-bromo-2-buten t. 8.17.*9*
2-bromo-2-buten-4-olid t. 2.12
2-bromo-(2-buteno)magnez t. 8.17.*10*
bromocyjan, reakcja z aminami 604
bromocykloheksan t. 5.2.*2*, t. 9.18.*2*
trans-2-bromo-1-cykloheksanol t. 5.5.*8*
2-bromocykloheksanon 243
1-bromodekan t. 7.4
1-bromododekan t. 9.18.*6*
bromoetan (bromek etylu) t. 7.4, t. 7.5 t. 7.7, t. 7.8, t. 8.1, t. 8.13.*8*, t. 8.16.*7*, t. 8.17.*1*, t. 9.17.*2*, t. 11.14.*14*, t. 14.25, t. 14.32
bromo(eteno)magnez t. 8.17.*2*
(2-bromoetylo)benzen t. 5.10.*4*
2-(bromometylo)propionian metylu t. 5.10.*6*
2-bromofenetol 764, 768
3-bromofenol t. 11.1.*12*
2-bromo-1-fenylo-1-etanol t. 5.5.*2*
2-bromo-1-fenylo-1-hydroksypropionian potasowy t. 5.5.*4*
bromofenylometan p. bromek benzylu
3-bromofuran, otrzymywanie 247, 863
1-bromoheksan t. 7.4, t. 7.5, t. 7.9, t. 8.2
1-bromo-1-heksyn t. 8.18.*1*

1-bromo-(1-heksyno)magnez t. 8.18.*2*
1-bromoheptan t. 7.4, t. 7.9, t. 9.18.*4*
3-bromo-4-hydroksycynnolina t. 11.15.*6*
bromohydryny 272
N-bromoimidy kwasów karboksylowych 342
γ-bromokrotonian metylu 413, t. 8.27
2-bromometoksybenzen t. 8.4.*9*
3-bromo-2-metoksybutan t. 5.5.*11* (*treo*), t. 5.5.*12* (*erytro*)
2-bromo-2-metylobutan t. 5.2.*6*
3-bromo-3-metylo-2-butanol t. 5.5.*6*
1-bromo-3-metylo-2-buten t. 5.2.*10*
2-bromo-3-metylo-2-buten t. 8.17.*11*
2-bromo-(3-metylo-2-buteno)magnez t. 8.17.*12*
1-bromo-1-metylocykloheksan 292
2-bromo-1-metylocykloheksan 292
1-bromo-5-metylo-1-heksyn t. 8.18.*3*
1-bromo-(5-metylo-1-heksyno)magnez t. 8.18.*4*
1-bromo-2-metylopropan t. 7.4, t. 9.16.*8*
1-bromo-2-metylopropen t. 8.17.*7*
1-bromo(2-metylopropeno)magnez t. 8.17.*8*
1-bromonaftalen t. 8.4.*5*
1-bromo-2-nitrobenzen t. 13.5.*1*
1-bromo-3-nitrobenzen t. 11.6.*16*
1-bromo-4-nitrobenzen t. 11.6.*12*
α-bromooctan etylu 412, t. 8.26, t. 14.24
— metylu t. 14.24
1-bromooktan t. 7.4
1-bromopentan t. 7.2, t. 7.4, t. 7.9, t. 8.2, t. 8.12.*5*, t. 9.17.*8*
2-bromopirydyna t. 8.19.*5*
3-bromopirydyna t. 8.19.*3*
1-bromopropan (bromek propylu) t. 7.3, t. 7.4, t. 7.5, t. 7.7, t. 7.8, t. 8.1, t. 8.12, t. 8.13.*2*, t. 8.16.*11*, t. 9.16.*2*, t. 9.17.*4*
2-bromopropan (bromek izopropylu) t. 7.4, t. 7.7, t. 7.8, t. 9.16.*4*
1-bromo-1-propen t. 8.17.*5*
2-bromopropen t. 8.17.*3*
1-bromo(1-propeno)magnez t. 8.17.*6*
2-bromo(1-propeno)magnez t. 8.17.*4*
3-bromopropionitryl t. 11.32.*13*
(2-bromopropylo)benzen t. 5.2.*4*, t. 11.31.*6*
N-bromosukcynoimid, bromowanie alkenów 270, t. 5.5
—, — w pozycji allilowej 342–344, 594
—, krystalizacja 595
2-bromotiofen t. 12.1.*10*
2-bromotoluen t. 8.4.*3*, t. 11.6.*4*
3-bromotoluen t. 11.6.2
4-bromotoluen t. 8.3.7, t. 14.4.7
bromowanie alkenów 266, 267, 269, t. 5.4
— alkinów 267
bromowanie amidów 594
— eterów 183
— fenoli 182
— w pozycji allilowej 342–344
bromowodorek amidu L-lizylo-L-tyrozyny t. 15.4.*4*
— estru metylowego L-walilo-L-tyrozyny t. 15.4.*2*
bromowodór 15, 16
— addycja do alkenów 291
— podstawienie grupy OH w alkoholach 444
brosylany 729
brucyna 823
budowa przestrzenna związków siarko- i fosforoorganicznych 689, 699, 711
1,3-butadien t. 2.9, t. 5.11
butanal t. 10.8.*3*, t. 12.10.*15*
butanoamid t. 7.12
butanodion t. 2.18
N-butanoilo-N-nitrozometyloamina t. 2.21
1-butanol t. 7.7, t. 9.14.*5*, t. 9.16.*5*, t. 9.17.*5*, t. 9.19.*9*, t. 9.22.*1*, t. 9.23.7, t. 10.4.7, t. 12.6.*8*
2-butanol t. 9.14.7, t. 9.16.*9*, t. 9.22.*3*
butanolany, otrzymywanie t. 9.26
2-butanon t. 10.7.*4*
1-butanotiol t. 7.4, t. 14.3.*5*
2-butanotiol t. 7.4
butatrien t. 2.22
1-buten t. 6.7.5
2-butenal t. 2.14
butenon t. 2.14
N-[(*E*)-2-butenylideno]butyloamina t. 2.15
butoksybenzen t. 7.8
butyloamina t. 5.7.*1*, t. 5.8.*3*, t. 9.6.*5*, t. 12.18.*2*, t. 12.19.*1*
2-(butyloamino)propionian metylu t. 5.8.*4*
N-butylobenzamid t. 11.31.*3*
sec-butylobenzen t. 6.2.4
tert-butylobenzen t. 6.2.5
butylo-*bis*(2-cyjanoetylo)amina t. 5.7.*3*
butylo(2-cyjanoetylo)amina t. 5.7.*2*
tert-butylodichlorofosfina, otrzymywanie 753
2-butylo-1,2-dihydrochinolina, otrzymywanie 389
p-*tert*-butylofenol t. 6.2.*9*
3-*tert*-butyloindol t. 6.2.*28*
tert-butyloksykarbonylowe pochodne aminokwasów, stałe fizyczne t. 15.5
n-butylolit 386, t. 8.1.*12*, t. 8.1.*14*, t. 8.2.*6*, t. 8.8.*1*
sec-butylolit t. 8.1.*18*
tert-butylolit t. 8.2.*8*, t. 8.6.*1*
n-butylomalonian dietylu t. 9.32.*3*
sec-butylomalonian dietylu 249
2-*n*-butylopirydyna t. 8.8.*2*
2-*tert*-butylopirydyna pK_a 233

n-butylosód t. 8.9.*4*
butynon t. 2.14
butyronitryl t. 12.1.*2*, t. 12.10.*16*
α-butyrylomaślan etylu t. 10.15.*10*

Celulozy do chromatografii t. 1.16
centra asymetrii w kondensacji aldolowej 491
— — w indukcji asymetrycznej 494
chalkon t. 8.6.*5*
chalkony 514, 515
chinina 823
chinoksalina t. 2.26
2-chinolilometyloamina t. 12.15.*2*
chinolina t. 2.26, t. 13.6.*8*
—, reakcja z butylolitem 389
chinolizydyny pochodne, otrzymywanie 282
chlor 15
chloral 179
chlorek acetylu 180, t. 2.11, t. 8.22.*17*, t. 9.2.*1*
— acylu 586, 589
— akryloilu t. 9.28.*2*
— alkilosiarkawy 451
— allilometylodibenzyloamoniowy t. 11.28.*1*
— allilu t. 14.18
— *p*-aminobenzenosulfonylowy t. 14.6.*35*
p-anizoilu t. 8.22.5, t. 9.27.*6*, t. 9.29.*5*
— benzenosulfinylowy t. 14.4.*3*
— benzenosulfonylowy 192, t. 14.6.*8*, t. 14.6.*29*
— benzoilu 180, 191, t. 7.12, t. 8.22.*2*, t. 8.22.*11*, t. 8.22.*20*, t. 9.2.*7*, t. 9.27.*2*, t. 11.19.*9*, t. 14.32
— benzylidenu 368
— S-benzyloizotiouroniowy 197
— benzylomagnezowy t. 8.16.*22*, t. 8.20.*16*, t. 8.24.*5*
— benzylotrifenylofosfoniowy 783, t. 14.24
— benzylu 368, t. 8.16.*21*, t. 11.32.*1*, t. 12.2.*8*, t. 14.24
— 2-bromobenzoilu t. 9.29.*3*
— 4-bromobenzoilu t. 9.29.*4*
— 2-(5-bromofurylo)rtęci t. 8.33.*4*
— butano-1,4-dikarbonylu t. 11.19.*1*
— butanoilu t. 7.12
— *izo*-butylu t. 8.1.*15*, t. 9.14.*8*, t. 9.22.*6*
— *n*-butylu t. 8.1.*13*, t. 8.9.*3*, t. 9.14.*6*, t. 9.22.*2*
— *sec*-butylu t. 8.1.*17*, t. 9.22.*4*
— *tert*-butylu t. 8.2.*7*, t. 9.13.*2*
— butyn-2-ylo-metylo-dibenzyloamoniowy t. 11.28.*3*
— butyrylu t. 9.2.*5*
— cykloheksylu t. 14.32
— cynamoilu t. 7.12, t. 9.27.*10*, t. 9.29.*9*
— cynamonylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— cynamonylu t. 14.24
— cynawy bezwodny, otrzymywanie 667
chlorek dekano-1,10-dikarbonylu t. 11.19.*5*
— difenylofosfinylowy t. 14.21
— dimetylobenzylo-2-fenyloetyloamoniowy t. 11.27.*5*
— dimetylodibenzyloamoniowy t. 11.27.*3*
— 2,2-dimetylopropanoilu t. 7.12
— 2,4-dinitrobenzenosulfonylowy t. 14.6.*16*
— 3,5-dinitrobenzoilu t. 9.29.*7*
— etanoilu t. 7.12
— etylu 78
— fenyloacetylu t. 9.27.*8*, t. 9.29.*8*
— fenylofosfonylowy t. 14.21
— fenylortęci t. 8.30.*2*
— 2-furoilu t. 8.22.*14*, t. 9.27.*12*
— 3-furoilu t. 9.27.*14*
— 2-furylortęci t. 8.33.*2*, t. 8.34.*1*
— 3-furylortęci t. 8.34.*3*
— glinowy bezwodny, zastosowanie w reakcjach alkilowania, acylowania lub chlorowcowania 308, 311, 312, t. 6.2, t. 6.3
— heksanoilu t. 7.12
— heksylu t. 14.18
— 2(hydroksyetylo)fenylodibenzylofosfoniowy t. 14.25
— 1-karboksy-2-hydroksybenzeno-4-sulfinylowy t. 14.4.*9*
— kwasu 3-benzotiofenokarboksylowego 589, t. 11.20.*9*
— — 3,5-dinitrobenzoesowego (dinitrobenzoilu) 181, 182, t. 7.12
— — 3-etylooksolan-2-on-4-karboksylowego t. 11.21.*11*
— — 2-furanokarboksylowego 589, t. 11.21.*9*
— — 2-tiofenokarboksylowego 588, t. 11.20.*5*, t. 11 20.7
— metakryloilu t. 9.28.*4*
— metanosulfinylowy t. 14.4.*24*
— metanosulfonylowy t. 14.6.*37*
— *p*-metoksybenzenosulfonylowy t. 14.6.*33*
— 4-metoksybenzoilu t. 11.19.*11*
— metylenu (dichlorometan) 27, t. 1.8
— N-metylo-N-benzylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliniowy t. 11.27.*7*
— 2-(5-metylofurylo)rtęci t. 8.33.*6*
— 2-metylopropanoilu t. 7.12
— 1-naftalenosulfonylowy t. 14.6.*18*
— 2-naftalenosulfonylowy t. 14.6.*20*
— 1-naftoilu t. 11.19.*7*
— 1-naftylortęci t. 8.30.*8*
— *o*-nitrobenzenosulfonylowy t. 14.6.*14*
— 4-nitrobenzoilu t. 9.27.*4*
— nitrozylu 575
— oksalilu 464, 465, 467, 469, 482, t. 2.18, t. 9.29

chlorek oktano-1,8-dikarbonylu t. 11.19.*3*
— *n*-oktylomagnezowy t. 14.20
— 4-pirydylomagnezowy t. 8.19.*2*
— piwaloilu 842, 843
— propionylu t. 9.2.*3*
— propylotrifenylofosfoniowy t. 14.25
— tionylu, reakcja z alkoholami 450–452
— —, — — kwasami karboksylowymi 464, 465, t. 9.27
— *o*-tolilortęciowy t. 8.30.*6*
— *p*-tolilortęciowy t. 8.30.*4*
— *p*-toluenosulfinylowy t. 14.4
— *o*-toluenosulfonylowy t. 14.6.*10*
— *p*-toluenosulfonylowy (kwasu *p*-toluenosulfonowego) 191, 192, 729, t. 14.6
— —, otrzymywanie 340
— trietylobenzyloamoniowy t. 11.27.*1*
— trimetylooksosulfoniowy, otrzymywanie 724
— —, otrzymywanie metylidu 726, 727
— tritylu 799
— walerylu t. 9.29.*1*
chlorki alicykliczne, otrzymywanie 447, t. 9.15
— alkilowe, otrzymywanie 445, 446, 452, 453, 743–745, t. 9.13, t. 9.14, t. 9.20, t. 9.22, t. 14.18
— —, otrzymywanie związków sodoorganicznych 391, t. 8.9
— amoniowe, odbenzylowanie 604, 605
— arylortęciowe, otrzymywanie 415, 417, t. 8.30
— arylowe, otrzymywanie 564, t. 11.5
— benzylowe, otrzymywanie 453, t. 9.21
— kwasów karboksylowych (chlorki kwasowe), absorpcja UV 100
— — — jako czynniki acylujące 321, 322
— — —, otrzymywanie 463–469, t. 9.27, t. 9.28, t. 9.29
— — —, reakcje grupowe 189
— — —, reaktywność, zastosowanie do syntez 353, 372, 373, t. 7.11, t. 7.12
— — — α,β-nienasyconych, otrzymywanie 466, 467, t. 9.28
— — sulfenylowych (chlorki sulfenylowe), addycja do alkenów 292
— — sulfinylowych (chlorki sulfinylowe), otrzymywanie 698, 704, t. 14.4
— — sulfonowych (chlorki sulfonylowe), częstości grupowe IR 706
— — —, otrzymywanie 338, 706, 707
— — —, redukcja 700, 701
— — —, zastosowanie do syntez 706
— rtęciodiazoniowe, otrzymywanie 416, t. 8.29
— —, otrzymywanie dialkilowych związków rtęci 418, t. 8.31
— —, — diarylowych związków rtęci 419, t. 8.32
chloroacetonitryl t. 12.7.*1*
N-chloroacetylo-2-fenyloanilina t. 6.5.*9*
chloroamina T 594
chloroaminy 543, 594
m-chloroanilina t. 11.1.*5*, t. 11.6.*9*, t. 11.12.*7*, t. 13.1.*4*
o-chloroanilina t. 11.4.*13*, t. 11.5.*13*, t. 11.6.*7*, t. 11.8.*7*, t. 11.10.5, t. 13.1.*2*
p-chloroanilina t. 9.11.*9*, t. 11.14.*1*, t. 13.1.*6*
chloroaniliny, otrzymywanie 678, t. 13.1
4-chlorobenzamid t. 11.24.7
chlorobenzen 219, 392, t. 6.1, t. 6.2.*17*, t. 8.3.*1*, t. 11.4.*14*
4-chlorobenzenoazomalononitryl, otrzymywanie 581
o-chlorobenzonitryl t. 12.13.*9*, t. 12.14.*3*
p-chlorobenzonitryl t. 12.9.*8*, t. 12.9.*12*, t. 12.10.*4*, t. 12.13.*11*
—, otrzymywanie 645, 647
N-chlorobenzotriazol, otrzymywanie 595
3-chlorobifenyl t. 11.12.*8*
4-chlorobifenyl t. 11.12.*10*
1-chloro-2-bromobenzen t. 11.6.*8*
1-chloro-4-bromobenzen t. 11.5.*10*, t. 11.6.*6*
1-chloro-2-buten t. 11.32.*5*
2-chloro-2-buten (*E*) t. 5.10.*14*
2-chloro-2-buten (*Z*) t. 5.10.*15*
3-chloro-1-buten t. 11.32.*7*
4-chloro-1-buten t. 11.32.*9*
5α-chlorocholestan-3β-ol, otrzymywanie 265
4-chloro-4-cholesten-3-on 117
2-chlorocykloheksanon 245, t. 11.32.*11*
2-(1-chlorocykloheksylo)-heksanon, otrzymywanie 522
chlorocyklopentan t. 9.15.*2*
chlorocyklopentan-d_1 88
5-chloro-2,3-dimetyloindol t. 6.6.*15*
6-chloro-2,3-dimetyloindol t. 6.6.*8*
2-chloroetanol t. 14.25
(1-chloroetylo)benzen t. 5.2.*8*
m-chlorofenol t. 11.1.*6*
p-chlorofenol t. 6.4.*9*
1-chloro-1-fenylobutan t. 9.21.*6*
1-(4-chlorofenylo)-2-chlorobutan-3-on t. 11.14.*3*
α-(4-chlorofenylo)-β-chlorohydrocynamonian metylu t. 11.14.*17*
1-chloro-1-fenyloetan t. 9.13.*6*, t. 9.21.*2*
m-chlorofenylohydrazon etylometyloketonu t. 6.6.*7*
p-chlorofenylohydrazon etylometyloketonu t. 6.6.*14*
N-4-chlorofenylokarbaminian *tert*-butylu t. 11.24.*8*
chlorofenylometan t. 7.5
1-chloro-1-fenylopentan t. 9.21.*8*
1-chloro-1-fenylopropan t. 9.21.*4*
2-chloro-2-fenylopropan, otrzymywanie 445
1-chloro-2-fenylopropionitryl t. 11.14.*10*
4-(*p*-chlorofenylo)tian t. 14.8

chloroform, absorpcja IR t. 2.7
—, — UV 120
—, charakterystyka t. 1.8
—, miejsce w szeregu eluotropowym 57
—, oczyszczanie 27
chlorofosfonian di(*p*-bromo)benzylu 748
— di(*p*-chloro)benzylu 748
— di(*p*-metylo)benzylu 748
— di(*p*-nitro)benzylu 748
N-chloroftalimid, otrzymywanie 595
1-chloroheksan t. 9.20.*2*
1-chloroheptan t. 9.20.*4*
5-chloro-2-hydroksybenzaldehyd t. 6.4.*10*
N-chloroimidy 594
1-chloro-4-jodobenzen t. 11.5.*12*
α-chloroketon 589
2-chloro-2-metylobutan t. 9.13.*4*
6-chlorometylofenantrydyna t. 6.5.*13*
1-chloro-2-(4-metylofenylo)propionian metylu t. 11.14.*13*
1-chloro-5-metylo-1-heksyn t. 8.18.*5*
1-chloro-(5-metylo-1-heksyno)magnez t. 8.18.*6*
1-chloro-2-metylopropan t. 9.22.*6*
1-chloromrówczan benzylu (chlorek benzyloksykarbonylowy) 801, 805
— etylu 843
— izobutylu 842, 843
m-chloronitrobenzen t. 13.1.*3*
o-chloronitrobenzen t. 13.1.*1*
p-chloronitrobenzen t. 13.1.*5*
chlorooctan etylu t. 9.30.*11*
1-chlorooktan t. 8.9.*7*, t. 9.20.*6*
1-chloropentan 6. 8.9.*5*, t. 9.14.*10*
4-chloropirydyna t. 8.19.*1*
chloroplatynian amonowy 35
1-chloropropan t. 8.1.*5*, t. 8.9.*1*, t. 9.14.*2*, t. 14.25
2-chloropropan t. 8.1.*7*, t. 9.14.*4*
2-chloropropyloamina, rozdzielanie racematu t. 16.1
(+)-2-chloropropyloamina t. 16.1
chlorowanie alkanów 306
chlorowcohydryny, otrzymywanie 270
α-chlorowcoketony 242
N-chlorowcowanie 543, 592–594
chlorowcowęglowodory, charakterystyka 27, t. 1.8
—, otrzymywanie 262, t. 5.2
chlorowodorek benzyloaminy t. 12.12.*2*
— benzylokarboksyimidanu etylu t. 12.7.*8*
— chlorometylokarboksyimidanu etylu t. 12.7.*2*, t. 12.8.*1*
— N,N-dietylo-2-acetyloetyloaminy t. 6.7.*13*
— N,N-dietylo-2-acetylopropyloaminy t. 6.7.*15*
— estru dibenzylowego kwasu L-glutaminowego 817
— — etylowego L-alanylo-L-tyrozyny t. 15.3.*6*
chlorowodorek β-estru metylowego kwasu L-asparaginowego, otrzymywanie 816
— γ-estru metylowego kwasu L-glutaminowego 816
— etylokarboksyimidanu etylu t. 12.7.*6*, t. 12.8.*5*
— N-ω-ftaloilo-L-lizyny, otrzymywanie 811
— 2-metylobutyroimidanu etylu t. 12.7.*10*, t. 12.8.*7*
— metylokarboksyimidanu etylu t. 12.7.*4*, t. 12.8.*3*
chlorowodorki estrów benzylowych aminokwasów t. 15.12
— — *tert*-butylowych aminokwasów t. 15.13
— — etylowych aminokwasów t. 15.9
— — metylowych aminokwasów t. 15.10
— iminoestrów etylowych, otrzymywanie 643, t. 12.7
chlorowodór, charakterystyka 15
—, otrzymywanie 15
— w reakcji podstawienia grupy OH w alkoholach 444
1,4-cholestadien-3-on 117
cholestan-2,3-dion 105
5α-cholestan-3β-ol, oksydatywne rozerwanie wiązania C—C 252
—, otrzymywanie 297
5α-cholestan-3-on, oksydatywne rozerwanie wiązania C—C 252
3,5,7-cholestatrien 118
1,3,5-cholestatrien-7-on 116
5α-cholest-6-en-3α-ol t. 14.6.*25*
5-α-cholest-7-en-3α-ol t. 14.6.*27*
4-cholesten-3-on, absorpcja UV 96, 117
—, zabezpieczanie i uwalnianie grupy karbonylowej 794
cholesterol 265, 297, 798, t. 2.36, t. 5.4, t. 14.32
chromatograf gazowy 63, 158
chromatografia adsorpcyjna 55, 56
— bibułowa 55, 62
— cienkowarstwowa 55, 59, 198, 201
— gazowa 55, 62, 198, 201, 312, 718, 733
— jonowymienna 47, 55, 58
— kolumnowa 198, 731
— rozdzielcza 55
— żelowa 45
chromatogram 59–61, 63
chromofor 96, 108, 114, 170, 171
cyjanek benzylu t. 11.8.*2*, t. 12.5.*7*, t. 12.6.*1*
— —, otrzymywanie 368
— butylu t. 7.2
— 2-chlorobenzylu t. 11.8.*8*
— 4-chlorobenzylu t. 11.8.*10*
— heksametylenu t. 7.2
— heksylu t. 7.2
— 2-metylobenzylu p. *o*-tolilonitryl
— 4-metylobenzylu p. *p*-tolilonitryl

cyjanek mezytylu t. 12.5.*13*
— 4-nitrobenzylu t. 11.8.*12*
— pentametylenu t. 7.2
— pentylu t. 7.2
— tetrametylenu t. 7.2
— trimetylenu t. 7.2
cyjaniany 624
cyjanki p. nitryle
cyjanoamidy 649
p-cyjanobenzenosulfonamid t. 12.13.*13*
2-cyjanochinolina 649, t. 12.15.*1*
2-cyjanocykloheksanon, otrzymywanie 634
1-cyjano-1-cykloheksen t. 2.17
N-(2-cyjanoetylo)anilina t. 5.7.*7*
α-cyjano-β-etylocynamonian etylu t. 10.13.*11*
(2-cyjanoetylo)dietyloamina t. 5.7.*5*
(2-cyjanoetylo)fosfina t. 5.7.*13*
cyjanoetylowanie 279, 283, t. 5.7
3-cyjanofuran 631
4-cyjano-2-hydroksyiminowalerianian etylu t.12.12.*9*
cyjanohydryny 635
γ-cyjanoketony, cyklizacja 652
cyjanokwasy (kwasy cyjanokarboksylowe) 175, 635
α-cyjano-β-metylocynamonian etylu t. 10.13.*9*
2-cyjano-3-metylo-2-oktenonian etylu t. 10.13.*7*
1-cyjanonaftalen t. 12.14.*5*
2-cyjanonaftalen t. 12.13.*19*
2-cyjanonorbornan *egzo*, *endo*, otrzymywanie 733
cyjanooctan etylu 185, 430, 529, t. 10.13.2, t. 12.5.*9*
5-cyjanopentanoamid, otrzymywanie 650
3-cyjanopirydyna 650, t. 12.14.*11*
N-(3-cyjanopropylo)ftalimid t. 11.32.*14*, t. 11.33.*13*
2-cyjano-3-propylo-2-heksenonian etylu t. 10.13.*3*
(2-cyjanopropylo)malonian dietylu, otrzymywanie 287, t. 5.9.*3*
α-cyjano-γ-walerolakton, otrzymywanie 430
cykloaddycja 255, 298, 623
cykloalkany, 97
cykloalkeny 97
cyklobutanokarbonoamid t. 11.24.*3*
cyklobutanon t. 2.13
N-cyklobutylokarbaminian *tert*-butylu t. 11.24.*4*
cyklododekanon 436
cykloheksadien t. 2.9, t. 5.11
2,5-cykloheksadien-1,4-dion t. 2.14
3,5-cykloheksadien-1,2-dion t. 2.14
cykloheksan, pochodne 280
1,2-cykloheksanodiol 241 (*trans*), t. 5.6.*4* (*cis*)
1,3-cykloheksanodion 106
1,4-cykloheksanodion 529
cykloheksanokarbonoamid t. 11.24.*1*
cykloheksanol 252, t. 9.15.*3*, t. 9.18.*1*, t. 9.30.*4*, t. 9.34.*1*, t. 14.32
cykloheksanon 515, 523, 653
cykleheksanon, 2,4-dinitrofenylohydrazon 634
—, otrzymywanie 634
cykloheksanotiol t. 14.3.*13*
cykloheksanotion t. 2.16
cykloheksen 681, t. 2.8, t. 5.2.*1*, t. 5.4, t. 5.5.*7*, t. 5.6.*3*, t. 5.10.*7*
2-cykloheksen-1-on t. 2.14; semikarbazon t. 2.15
3-cykloheksen-1-onu 2,4-dinitrofenylohydrazon, semikarbazon t. 2.15
cykloheksenu pochodne, otrzymywanie z acetali t. 9.8
cykloheksylidenocyjanooctan etylu t. 10.13.*5*
cykloheksyloamina 653
p-cykloheksylobromobenzen t. 6.2.*20*
p-cykloheksylochlorobenzen t. 6.2.*18*
N-cykloheksylokarbaminian *tert*-butylu t. 11.24.*2*
cykloheptadien t. 2.9
cis-1,2-cykloheptanodiol t. 5.6.*13*
cykloheptanokarboaldehyd, otrzymywanie 241
cykloheptanon t. 2.13
cyklohepten t. 5.6.*12*
cyklooktanon t. 10.6.*6*
cyklopentadien t. 2.9, t. 2.27, t. 5.11, t. 5.12.*10*
cyklopentanokarboksylan metylu, otrzymywanie 244
cyklopentanol t. 9.15.*1*, t. 9.30.*2*
cyklopentanon t. 2.13, t. 10.6.*1*
—, kondensacja z aldehydem izomasłowym 491, 492
—, otrzymywanie 246, 249
cyklopentenu pochodne, otrzymywanie z acetali t. 9.8
cyklopropanu pochodne 280
cynamamid t. 7.12
cynamolidenotrifenylofosforan t. 14.30
cynamonian metylu t. 11.14.*16*
— potasowy t. 5.5.*3*
cynamonitryl t. 12.13.*17*
cynchonina t. 2.36
cynnoliny (1,2-benzodiazyny), otrzymywanie 578, t. 11.15
L-cysteina, chlorowodorek estru metylowego t. 15.10
N,S-di-Z-cysteina t. 15.2
L-cystyny, chlorowodorek diestru metylowego t. 15.10
L-cystyny chlorowodorek, utlenianie 705, t. 14.6.*5*
czas retencji 63
czerń palladowa 681
— platynowa 35
częstość drgań grupy CH_3 t. 2.4
— — oscylatora 78
— — rozciągających t. 2.3
— — —, efekt grupy C=O t. 2.6
— — — wiązania C=O t. 2.5
— rezonansowa NMR t. 2.31

częstości grupowe IR 81–84
czynnik nitrozujący 545, 548
— rozbieżności 164
czynność optyczna 166, 699

Deformacja kąta 77
degradacja Hofmanna 307, 344–348, 778
dehydratacja alkoholi 457–460, t. 9.25
— β-hydroksyestrów 458, t. 9.24
dekametyleno-*bis*-diazoketon t. 11.19.*6*, t. 11.21.*5*
dekan 161, t. 8.12.*6*
dekanal t. 10.11.*3*
dekano-1,10-dikarbonoamid t. 11.20.*4*
dekanotiol t. 7.4
dekarboksylacja 245, 246, 518
dekarbonylacja 246
2,4,6,8-dekatetraen t. 2.9
2,4,6,8-dekatetrain t. 2.9
dekstrany jako adsorbenty 47, 58
desulfonylowanie 694
desulfuracja 757
detektory w chromatografii gazowej 64
— — spektroskopii absorpcyjnej 71, 74, 92, t. 2.2
dezasocjacja 89, 461
diacetamid t. 2.11
N,N′-diacetylo-1,6-heksanodiamina t. 12.12.*8*
N,N-diacetylohydroksyloamina t. 2.11
dialdehyd krocetynowy t. 14.29.*8*
dialdehydy 302
dialkilochorofosfiny 753
dialkiloformamidy 600
dialkilowe związki rtęci, otrzymywanie 415, 418, t. 8.31
diamid kwasu benzylomalonowego t. 9.32.*6*
— — butylomalonowego t. 9.32.*4*
— — etylomalonowego t. 9.32.*2*
4,4′-diaminobifenyl t. 11.4.*29*
2,2′-diamino-6,6′-dimetylobifenyl, rozdzielanie racematu t. 16.1
(—)-2,2′-diamino-6,6′-dimetylobifenyl t. 16.1
2,4-diaminotoluen t. 13.5.*10*
diaminy, otrzymywanie z azirydyny 610, t. 11.30
dianion kwasu węglowego 490
diarylowe związki rtęci, otrzymywanie 415, 419, t. 8.32
diastereoizomery 125, 823
diastereoizomeryczne sole, rozdzielanie 823, 826
diastereotopowe atomy wodoru, nierównoważność 124
diatomity 41
diazoalkany 543, 584, 585
1-diazo-3,3-dimetylo-2-butanon t. 2.22
diazoestry 584, 585
diazoetan t. 2.22
diazoketony, otrzymywanie 585, 586, t. 11.19
—, przegrupowanie Wolffa 585
—, reakcje 543, 585, 589, 591, 592
diazometan, absorpcja UV t. 2.22
—, metylowanie 584
—, otrzymywanie 20, 21, 547
—, — diazoketonów 586
—, — eterów metylowych 462, 584
—, — estrów metylowych kwasów karboksylowych 474
—, — halogenoketonów 589
—, rozpad 585
diazooctan etylu 584, t. 2.22
1-diazo-1,3,3-trimetylo-2-butanon t. 2.22
diazowanie p. reakcja diazowania
dibenzil 243
dibenzofuran t. 11.13.*10*
—, pochodne litowe 381
3,6-dibenzoiloksy-3,5,7-cholestatrien 118
dibenzotiofen t. 11.13.*8*
dibenzyl 336
dibromek tetrametyleno-*bis*-(trifenylofosfoniowy), otrzymywanie 767
1,3-dibromobenzen t. 11.6.*14*
1,4-dibromobutan, otrzymywanie t. 9.1.*2*, t. 14.32
—, reakcje 767, t. 7.2
5,6-dibromocholestan-3β-ol t. 5.4
1,2-dibromocykloheksan t. 5.4
1,2-dibromo-1,1-difenyloetan t. 5.4
3,4-dibromo-4-fenylo-2-butanon t. 5.4
1,2-dibromo-1-fenyloetan t. 5.4
1,6-dibromoheksan t. 7.2
2,6-dibromoheptan t. 11.31.*2*
α,α-dibromoketon 590
1,1-dibromo-2-(4-nitrofenylo)etan t. 11.14.*15*
1,4-dibromopentan t. 9.1.*4*
1,5-dibromopentan 618, t. 7.2, t. 9.1.*6*
dibromopochodne, otrzymywanie przez rozpad eterów cyklicznych 426, t. 9.1
1,2-dibromopochodne, otrzymywanie z alkenów 269, t. 5.4
1,3-dibromopropan 617, z. 7.2
2,3-dibromotiofen t. 8.19.*7*
2,5-dibromotiofen t. 8.19.*9*
1,1-dibutoksycykloheksan t. 10.4.*10*
1,1-dibutoksy-1-fenyloetan t. 10.4.*8*
3,3-dibutoksypentan t. 10.4.*12*
dibutyloamina t. 9.6.*7*, t. 11.30.*4*
p-di-*tert*-butylobenzen t. 6.2.*25*
di-*sec*-butylochlorofosfina 753
N,N-dibutyloetylenodiamina t. 11.30.*5*
di-*izo*-butylochlorofosfina 753
di-*n*-butylopentanokarbonoamid t. 11.18.*3*
N,N-dichloroaminy 594

2,5-dichloroanilina t. 11.4.*7*, t. 13.1.*8*
1,2-dichlorobenzen t. 11.5.*14*
1,4-dichlorobenzen t. 11.4.*8*, t. 11.5.*8*
N,N-dichlorobutyloamina 594
N,N-dichlorocykloheksyloamina 594
1,1-dichloro-2,2-dibromoetan 128
1,12-dichlorododekanodi-2,11-on t. 11.21.*4*
1,2-dichloroetan t. 1.8
dichlorokarben 600
dichlorometan t. 1.8
2,5-dichloronitrobenzen t. 13.1.*7*
1,8-dichlorooktanodi-2,7-on t. 11.21.*2*
1,2-dichloropropan t. 14.18
1,14-dichlorotetradekano-2,13-dion t. 11.21.*6*
dichlorotrifenoksyfosforan, otrzymywanie 786
dichroizm kołowy (CD) 170, 171
dicyjanek karbonylu 489, 490
dicyjanoacetylen 281
1,1′-dicyjanoazocykloheksen t. 2.20
m-dicyjanobenzen 645
p-dicyjanobenzen t. 12.13.*15*
dicykloheksyloamina 827
dicykloheksylochlorofosfina 753
N,N-dicykloheksylokarbodiimid (DCC) 844–847, 849
dien heteroanularny 115, 117, 118
— homoanularny 115, 117, 118
dienofile w reakcjach Dielsa–Aldera 245, 298, 299, 302, t. 5.11
dieny, absorpcja UV 98, 117, 118, t. 2.9
— w reakcji Dielsa–Aldera 298, 302, t. 5.11
—, tworzenie 245, 299, 720
diestry kwasu węglowego 490
1,1-dietoksycykloheksan t. 9.8.*3*
1,1-dietoksycyklopentan t. 9.8.*1*
1,1-dietoksyetan t. 8.25.*2*, t. 9.7.*1*
1,1-dietoksypropan t. 9.7.*3*
N,N-dietyloamid kwasu nikotynowego t. 10.2.*9*
dietyloamina t. 2.10, t. 5.7.*4*, t. 11.17.*7*, t. 11.30.*1*
4-(N,N-dietylo)-aminobenzaldehyd t. 6.4.*20*
3-dietyloaminometylopirydyna t. 10.2.*10*
3-(N,N-dietyloamino)-propyloamina t. 11.26.*3*
3-(N,N-dietyloamino)-propyloformamid 601
N,N-dietyloanilina 185, t. 6.4.*19*
N,N-dietyloetylenodiamina t. 11.26.*5*, t. 11.30.*3*
dietylokarbodiimid t. 2.22
dietyloketen t. 2.22
dietylortęć t. 8.31.*4*
difenylo(*p*-bromo)fenylofosfina t. 14.20
trans,trans-difenylobutadien t. 14.30
difenylo(*p*-chloro)fenylofosfina t. 14.20
1,2-difenylo-1,2-disodioetan t. 8.11.*2*
1,1-difenyloeten t. 5.4, t. 8.11.*7*
1,2-difenyloeten 267, t. 2.29
difenylofosfina, otrzymywanie 755
6,6-difenylofulwen t. 8.11.*3*
difenyloheksylofosfina t. 14.20
difenylometanoimina t. 12.1.*9*
6,6-difenylometylo-5,6-disodiopentadien t. 8.11.*4*
1,5-difenylo-3-(4-nitrofenylo)formazan t. 11.16.*3*
3,5-difenylo-1-(4-nitrofenylo)formazan t. 11.16.*6*
difenylooktylofosfina t. 14.20
1,1-difenylo-2-pikrylohydrazyl 155
3,5-difenylo-1-(3′-pirydylo)formazan t. 11.16.*12*
difenylortęć t. 8.32.*2*
N,N′-diformylo-*m*-fenylenodiamina t. 13.2.*12*
1,5-di(2-furylo)-2,4-pentadien-1-on t. 10.10.*24*
1,3-di(2-furylo)propen-1-on t. 10.10.*3*
diglim, osuszanie 30
—, solwatacja anionów 354
dihalogenofosforany 785, 796
3,4-dihydroizochinoliny pochodne 327
2,2′-dihydroksy-1,3-indanodion 191
1,3-dihydroksypropan t. 14.18
2,3-dihydro-γ-piran 797, 798
1,2-dihydropirydyny pochodne, powstawanie 379
dihydrotestosteron 725
1,2; 5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukofuranoza, otrzymywanie 800
1,2;5,6-di-O-izopropylideno-α-D-glukoza 798
diizopropylometyloamina t. 12.17.*6*
1,4-dijodobenzen t. 11.7.*6*
1,4-dijodobutan t. 18.2
1,3-dijodo-2,2-dimetylopropan 740
di-(*p*-jodofenylo)rtęć t. 8.32.*8*
1,3-dijodopropan t. 14.18
diketony 105, 732
α-diketony 103, 241, 242, 251
β-diketony 106
1,2-diketony 105
dimedon 186, 518, 519
1,3-dimetoksybenzen 324
1,4-dimetoksybenzen t. 2.28
3,3′-dimetoksybifenyl t. 11.4.*32*
3,3′-dimetoksy-4,4′-diaminobifenyl t. 11.4.*31*
1,2-dimetoksykarbonyloeten t. 2.29
1,2-dimetylenocyklobutan t. 2.9
1,2-dimetylenocykloheksan t. 2.9
1,2-dimetylenocyklopentan t. 2.9
N,N-dimetyloacetamid 354
N,N-dimetylo-2-acetylo-2-(*p*-chlorofenoksy)etyloamina t. 6.7.*17*
N,N-dimetyloamid kwasu mlekowego t. 9.31.*4*
dimetyloamina t. 9.31.*3*, t. 11.17.*9*
4-(N,N-dimetylo)aminobenzaldehyd t. 6.4.*18*
4-dimetyloaminocynamonian metylu t. 10.14.*8*
2-(N,N-dimetyloamino)-3,5-dimetylofenol 90

p-(*N*,N-dimetyloamino)-N-(2,4-dinitrobenzylideno)-anilina 676
3,5-dimetylo-4-aminofenol t. 11.25.*3*
(*E*)-3-(4-dimetyloaminofenylo)-2-(2-pirydylo)propenonian etylu t. 10.12.*16*
(*E*)-3-(4-dimetyloaminofenylo)-2-(4-pirydylo)propenonian etylu t. 10.12.*17*
2,6-dimetyloanilina t. 11.25.*5*
N,N-dimetyloanilina 606, t. 6.4.*17*
1,1′-dimetyloazoetan t. 2.20
1,2-dimetylobenzen p. *o*-ksylen
1,3-dimetylobenzen p. *m*-ksylen
1,4-dimetylobenzen p. *p*-ksylen
N,N-dimetylo-2-benzhydrylometyloamina t. 11.29.*6*
2,6-dimetylo-*p*-benzochinon t. 11.25.*4*, t. 11.25.*6*
N,N-dimetylo-(α-benzoilo-β-fenylo)etyloamina t. 11.28.*6*
N,N-dimetylo-[α-benzoilo-β-(4′-metoksy)fenylo]etyloamina t. 11.28.*8*
N,N-dimetylobenzyloamina 605, t. 11.27.*4*, t. 12.19.*4*
dimetylobenzylofosfina t. 14.21
3,3′-dimetylobifenyl t. 11.4.*34*
N,N-dimetylo-[α-(4-bromo)benzoilo-β-(4-bromo)fenylo]etyloamina t. 11.28.*10*
2,3-dimetylo-1,3-butadien t. 5.12.*1*, t. 14.10.*5*
2,3-dimetylo-2,3-butanodiol 240
3,3-dimetylobutanon, otrzymywanie 240
3,3-dimetylo-1-buten t. 6.7.*8*
1,4-dimetylobutyloamina t. 12.17.*2*
1,3-dimetylo-*tert*-butylobenzen t. 6.2.*7*
p-(1,1-dimetylo)butylofenol t. 6.2.*11*
3,3′-dimetylo-4,4′-diaminobifenyl t. 11.4.*33*
2 3-dimetylo-5,6-dihydroantrachinon t. 5.12.*3*
N,N-dimetylo-2,3-dimetylobenzyloamina t. 11.29.*8*
N,N-dimetyloditiokarbaminian etylu t. 2.16
1,1-dimetyloetanokarbonoamid t. 11.18.*9*
N,N-dimetylo-*o*-etyloanilina 208
N,N-dimetylo-2-fenyloetyloamina, otrzymywanie 606, t. 11.27.*6*
N,N-dimetylo-3-fenylo-*n*-propyloamina, otrzymywanie 606
N,N-dimetyloformamid (DMF) 31, 323, 324, 354
2,6-dimetylo-4-heptanon t. 2.13
2,5-dimetylo-3-jodofuran t. 8.34.*6*
dimetyloketen t. 2.22
N,N-dimetylo-2-metylobenzhydryloamina t. 11.29.*4*
N,N-dimetylo-*o*-metylobenzyloamina t. 11.29.*2*
2,3-dimetylo-4-nitroindol t. 6.6.*10*
2,3-dimetylo-5-nitroindol t. 6.6.*6*
2,3-dimetylo-6-nitroindol t. 6.6.*11*
dimetylortęć t. 8.31.*2*
3,3-dimetylotiacyklopentanon t. 2.11
α,β-dimetylo-β-(2-tienylo)akrylan etylu t. 9.24.*2*
m-(N,N-dimetylo)-toluidyna t. 6.4.*23*
N,N-dimetylotrimetylenodiamina t. 11.26.*7*
N,N-dimetylo-*o*-winyloanilina 207, t. 6.7.*10*
N,N-dimetylo-*o*-winylobenzyloamina t. 6.7.*12*
di-(1-naftylo)rtęć t. 8.32.*4*
2,4-dinitroanilina, otrzymywanie 371
3,5-dinitrobenzamid t. 7.12
m-dinitrobenzen 185, 339, t. 13.3.*7*, t. 13.5.*7*
2,4-dinitrobenzenosulfonian potasowy, otrzymywanie 339
3,5-dinitrobenzoesany alkilowe 181, 182, 188
2,4-dinitrochlorobenzen 179, 196, 371, 372
4,4′-dinitrodibenzyl, otrzymywanie 336
2,4-dinitrofenol, otrzymywanie 371
2,4-dinitrofenylchydrazony aldehydów 367, 664
— związków karbonylowych, otrzymywanie 186
2,4-dinitrofenylohydrazyna, otrzymywanie 372
—, reakcja ze związkami karbonylowymi 186
2,4-dinitrojodobenzen, otrzymywanie 371
2,4-dinitrotiofenol 180
2,4-dinitrotoluen 676, t. 13.5.*9*
dinitryle, cyklizacja 627
dioksan absolutny 30
—, charakterystyka 29
—, usuwanie nadtlenków 30
α,β-dioksoestru monofenylohydrazon 554
dioksymy t. 2.18
1,2-diole, otrzymywanie 272–275, t. 5.6
—, przegrupowanie pinakolinowe 238, 239
—, utlenianie 250–252
—, w reakcji Arbuzowa 740
cis-1,2-diole, przekształcenie w alkeny 758
1,1-di-*n*-pentyloheksanokarbonoamid t. 11.18.*5*
dipropyloamina t. 9.6.*3*
1,1-di-*n*-propylobutanokarbonoamid t. 11.18.*1*
1,1-dipropylobutyloamina 596
disiarczek węgla, absorpcja IR t. 2.7
disulfid di-*n*-butylowy t. 14.3.*6*
— dicykloheksylowy t. 14.3.*14*
— dietylowy t. 14.3.*2*
— di-2-naftylowy t. 14.3.*12*
— dipropylowy t. 14.3.*4*
— etylowo-propylowy t. 14.3.*8*
— izopropylowo-propylowy t. 14.3.*10*
disulfidy, addycja do alkenów 292
—, otrzymywanie przez utlenianie tioli 695–697
—, redukcja 196, t. 14.22
1,3-ditiolano-2-tion t. 2.16
1,3-ditiolo-2-tion t. 2.16
ditlenek disulfidu 695
S,S-ditlenek 1-(2,5-dihydro-4-metylo-3-tienylo)piperydyny, widma UV, IR, PMR, Ramana 71–73

1,1-ditlenek 4-(*p*-chlorofenylo)tianu t. 14.8
1,1-ditlenek 2,3-dihydrotiofenu 216, 217
1,1-ditlenek 2,5-dihydrotiofenu 216, 217, 303, 719
1,1-ditlenek 2,4-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu t. 14.10.*8*
1,1-ditlenek *cis*-2,5-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu 719 t. 14.10.*10*
1,1-ditlenek *trans*-2,5-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu 719, t. 14.10.*12*
1,1-ditlenek 3,4-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu t. 14.10.*6*
1,1-ditlenek 3-hydroksytetrahydrotiofenu 216
1,1-ditlenek 2-metylo-2,5-dihydrotiofenu 720, t. 14.10.*4*
1,1-ditlenek 3-metylo-2,5-dihydrotiofenu t. 14.10.*2*
— —, widma ^{13}C NMR 152
di-(*p*-tolilo)rtęć t. 8.32.*6*
o-diwinylobenzen, otrzymywanie 782
długości wiązań CH_3—A 690
— —, oznaczanie metodą rentgenograficzną 164, 165
dodekanol t. 9.18.*5*
dodekanotiol t. 14.6.*3*
drgania aktywne w podczerwieni 78, 94
— — — widmach Ramana 94
— deformacyjne 77
— — kołyszące 77
— — nożycowe 77, 84, t. 2.6
— — — grupy CH_3 t. 2.4, t. 2.6
— — skręcające 77
— — wahadłowe 77
— — zginające 82–84, 88
— —, zmiana częstości pod wpływem wiązania wodorowego 90
— nieaktywne w podczerwieni 78
— — — widmach Ramana 94
— oscylacyjne 78, 79
— podstawowe 78, 79
drgania rozciągające asymetryczne 77
— —, częstość t. 2.3
— — symetryczne 77
— —, zmiana częstości pod wpływem wiązania wodorowego 90
dwójłomność kołowa 166, 170
dwuboran, otrzymywanie 17, 18
dwuchromian amonowy, przygotowanie katalizatora 36
dwupiramida trygonalna 689
dwutlenek krzemu p. silikażel
dwutlenek węgla 20, 22
dyfrakcja promieniowania elektromagnetycznego 164, 165
dysocjacja jonu molekularnego 157
dyspersja skręcalności optycznej (ORD) 168, 169, 715
dysrotacja 719, 720

(—)-Efedryna, otrzymywanie i regeneracja 829
—, — optycznie czynnych sulfotlenków 715
—, zastosowanie do rozdzielania racematów 823, 829–831
efedryny chlorowodorek 829
efekt anizotropii wiązania 132
— Cottona 168–173
— hiperchromowy 97, 115
— hipochromowy 97
— indukcyjny w podstawieniu elektrofilowym 309
— — — — nukleofilowym 355
— —, wpływ na fragmentację 162
— —, — — przesunięcie absorpcji 87, t. 2.5
— — w reakcji addycji elektrofilowej 257
— izotopowy, kinetyczny 230–232
— jądrowy Overhausera 141, 143
— mezomeryczny w podstawieniu elektrofilowym 309
— — — — nukleofilowym 355
— — wpływ na przesunięcie absorpcji 87, t. 2.5
— — w reakcji addycji elektrofilowej 257
— naprężenia pierścienia, przesunięcie absorpcji t. 2.5
— odsłaniania jądra 130
— poszerzenia pasma 133
— prądu pierścieniowego 132
— przesłaniania 149
— sprzężenia, absorpcja IR t. 2.5
— —, — UV 97
efekty α, β, γ w spektroskopii ^{13}C NMR 149
ekstynkcja p. absorbancja
elektrolityczna redukcja (elektroredukcja) soli amoniowych 602
— — — fosfoniowych 768–770
— — — — benzylowych 764, 765
elektroliza 162
elektromagnes 71
elektronowe widma absorpcyjne 95
elektroujemność pierwiastków t. 14.1
eliminacja E1 229, 356, 457, 458
— E2 356, 457, 762, 763
— —, stereospecyficzność 356
— wodoru w czwartorzędowych wodorotlenkach amoniowych p. degradacja Hofmanna
— wody z alkoholi 457

eliminacja wody z 1,2-dioli 238, 239
— — — kwasów karboksylowych 481
eliptyczność molowa 170
emisja fotonu 92, 93, 95
enaminy 506, 507, 516, 517, 543, 544
—, forma imoniowa 507
—, otrzymywanie 506, 509, 660, t. 10.6
enancjomery 125, 822, 823
enancjotopowe atomy wodoru 124
3,6-endokso-3,4,5,6-tetrahydronaftalan dietylu t. 5.12.*14*
energia (dysocjacji) wiązań 691, t. 18.1
— elektronów 67, 68, 156, 161
— fotonu 92, 93, 95
— oscylacji 66, 68, 93, 230
— rotacji 66
— spinowa jądra 67, 68, 120, 121
— — niesparowanego elektronu 68, 120
— stanu przejściowego 216, 491
— światła, zależność od długości fali 851, 852
enole, absorpcja UV 105, 106
—, rozpuszczalność 175
enony, reguły absorpcji 115, 116
entalpia aktywacji (swobodna) 216, 219, 220, 230
— reakcji (swobodna) 216
entropia aktywacji 216, 298
enzymatyczne rozdzielanie racematu 832
epimery, czystość optyczna 705
epitlenki (epoksydy), p. oksirany
epoksyalkany, reakcja z odczynnikami Grignarda 400
epoksydowanie alkenów 274, t. 5.6
1,2-epoksy-2-fenylopropan 240, 241
ester benzylowy benzyloksykarbonylo-L-leucylo-L-alaniny t. 15.14.*7*
— — benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-waliny t. 15.14.*5*
α-ester benzylowy kwasu-L-glutaminowego, otrzymywanie 818
γ-ester benzylowy kwasu L-glutaminowego, otrzymywanie 818
ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanylo-L-waliny t. 15.14.*1*
— — benzyloksykarbonyloglicyloglicyny t. 15.14.*11*
— — benzyloksykarbonylo-L-prolilo-L-leucyny t. 15.14.*3*
— — L-fenyloalanylo-L-waliny t. 15.14.*2*
— — kwasu 2-cykloheksylo-2-hydroksyetanowego t. 8.28.*4*
— — — 3,5-dimetylo-3-hydroksyheksanowego t. 8.28.*6*
— — — 3-hydroksy-3-fenylobutanowego t. 8.28.*8*
ester *tert*-butylowy kwasu 3-hydroksy-3-metylobutanowego t. 8.28.*2*
— etylowy benzyloksykarbonylo-L-alanylo-L-tyrozyny t. 15.3.*5*
— — kwasu 2,3-dimetylo-3-(2-tienylo)-3-hydroksybutanowego t. 8.27.*2*
— — — 5-etoksy-2-metylo-3-oksowalerianowego t. 9.3.*3*
— — — 5-fenylo-2,*4*-pentadienowego t. 8.26.*2*
— — — 2-furanokarboksylowego t. 10.16.*1*
— — — 3-furanokarboksylowego t. 10.16.*4*
— — — 6-(2-furylo)-2-metylonikotynowego, otrzymywanie 512
— — — 5-(*p*-hydroksyfenylo)-2,4-pentadienowego t. 8.27.*8*
— — — 5-(*o*-metoksyfenylo)-2,4-pentadienowego t. 8.26.*4*
— — — 5-(*p*-metoksyfenylo)-2,4-pentadienowego t. 8.26.*6*
— — — 2-metylo-[2-(3-metylotienylo)]-3-hydroksybutanowego t. 8.27.*6*
— — — 2-metylo-3-on-4-pentenowego t. 9.3.*4*
— — L-tyrozyny 826
— N-hydroksysukcydynoimidowy benzyloksykarbonylo-L-alaniny t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-L-asparaginy t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-γ-estru metylowego kwasu L-glutaminowego t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-L-fenyloalaniny t. 17.3
— — benzyloksykarbonyloglicyny t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-L-izoleucyny t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-L-leucyny t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-L-metioniny t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-L-proliny t. 17.3
— — benzyloksykarbonylo-L-waliny t. 17.3
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-alaniny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-S-benzylo-L-cysteiny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-fenyloalaniny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonyloglicyny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-izoleucyny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-leucyny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-metioniny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-proliny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-treoniny t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-tryptofanu t. 17.4
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-waliny t. 17.4
— (—)mentylowy kwasu (—)*p*-toluenosulfinowego t. 14.9
— — — (±)metanosulfinylowego t. 14.9
— metylowy benzyloksykarbonyro-L-walilo-L-tyrozyny t. 15.4.*1*

ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-treonylo-L-alaniny t. 15.14.*13*
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-izoleucyloglicyny t. 15.14.*9*
— — L-izoleucyloglicyny t. 15.14.*10*
— — kwasu *5*-etoksy-3-oksowalerianowego t. 9.3.*1*
— — — 2-furanokarboksylowego t. 10.16.*11*
— — — L-glutaminowego, otrzymywanie 815
— — — 4-(*p*-metoksyfenylo)-1-butadienokarboksylowego t. 14.30
— — — 4-(*m*-nitrofenylo)-1-butadienokarboksylowego t. 14.30
— *p*-nitrofenylowy benzyloksykarbonylo-L-alaniny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-asparaginy t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-O-benzylo-L-tyrozyny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-fenyloalaniny t. 17.2
— — benzyloksykarbonyloglicyny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-izoleucyny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-leucyny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-metioniny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-proliny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-seryny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-treoniny t. 17.2
— — benzyloksykarbonylo-L-tryptofanu t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-alaniny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-asparaginy t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-fenyloalaniny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonyloglicyny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-glutaminy t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-izoleucyny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-leucyny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-metioniny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-treoniny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-tyrozyny t. 17.2
— — *tert*-butyloksykarbonylo-L-waliny t. 17.2
— trietylowy kwasu etano-1,1,1-trikarboksylowego 206
1,3,5-(10)-estratrien-3,17β-diol-6-on 119
estry aktywne 847
— — benzyloksykarbonylowych i *tert*-butyloksykarbonylowych pochodnych aminokwasów, przedłużanie łańcucha peptydu 847
— — N-hydroksysukcynoimidowe, otrzymywanie 849
— — —, synteza peptydu 850
— — *p*-nitrofenylowe, otrzymywanie 848
— — —, synteza peptydów 848
— aminokwasów, benzylowe, osłanianie grupy karboksylowej 813, 814
— —, *tert*-butylowe, osłanianie grupy karboksylowej 813, 814
estry aminokwasów, etylowe 813, 814
— —, metylowe 813, 814
— —, monoestry aminokwasów dikarboksylowych 813, 814
— arylowe kwasu octowego, otrzymywanie 549, 560, t. 11.3
— ω-chlorobutylowe, otrzymywanie 425, 427, t. 9.2
— etylowe aromatycznych kwasów karboksylowych, otrzymywanie 437, 438, t. 9.9
— kwasu acetylenodikarboksylowego, udział w syntezach 281–283, 287, 290
— — fosfonowego 739
— — fosforawego (fosforyny), otrzymywanie 739, 740, t. 14.15
— — —, reakcja Arbuzowa 739, 740
— — fosforowego, otrzymywanie 745, 747
— — *o*-fosforowego, otrzymywanie 749, t. 14.19
— — furano-3,4-dikarboksylowego, otrzymywanie 302
— — *p*-toluenosulfonowego, otrzymywanie 710, t. 14.6
— kwasów alkilofosfonowych (fosfoniany), otrzymywanie w reakcji Arbuzowa 742, t. 14.17
— — —, — z alkoholu i trójchlorku fosforu t. 14.16
— — —, reakcja Arbuzowa 739, 740
— — dinitrobenzoesowych, otrzymywanie 226
— — —, rozdzielanie GLC 227
— — karboksylowych, absorpcja UV 100, 118, 119
— — —, aminoliza i amonoliza 478, 479
— — —, częstości grupowe IR 82
— — —, hydroliza kwasowa 475, 796
— — —, — zasadowa 188, 475–477, 796
— — —, kondensacja 519–521, 535, t. 10.15
— — —, — wewnątrzcząsteczkowa 520, 539, t. 10.16
— — —, metylowe, otrzymywanie z diazometanem 474
— — —, *p*-nitrobenzylowe, otrzymywanie 187
— — —, otrzymywanie przez alkoholizę nitryli 635, 642, t. 12.6
— — —, — w przegrupowaniu Faworskiego 242
— — —, — w reakcji estryfikacji 469–471, 796, t. 9.30
— — —, — — — — alkoholi bezwodnikiem 483, 484
— — —, — — — alkoholi lub fenoli z chlorkiem kwasowym 372, 373
— — —, reakcje grupowe 188
— — —, reaktywność względna 490
— — —, redukcja 498, t. 10.2
— — —, rozpad acyl–tlen 474, 475, 478
— — —, rozpuszczalność 175
— — —, samokondensacja 535, 814

estry kwasów karbonylowych, transestryfikacja 476
— — sulfinowych, absorpcja UV 698
— — —, częstości grupowe IR 698
— — —, czynność optyczna 698–700
— — —, otrzymywanie 704, t. 14.4
— — —, zastosowanie w syntezie asymetrycznej 698, 715, 716, t. 14.9
— — sulfonowych, budowa 699
— — —, otrzymywanie 707, t. 14.6
estryfikacja 186, 187, 469–471, 796
—, zabezpieczanie grupy karboksylowej w aminokwasach 813
etan, pasma aktywne IR 78
etanoamid t. 7.12
etanodial t. 2.18
etanoditian etylu t. 2.16
etanol t. 9.17.*1*, t. 9.19.*3*, t. 9.23.*3*, t. 9.30.*10*, t. 12.6.*2*
— absolutny 25
—, absorpcja kompleksu CT t. 2.28
—, — UV 120
—, charakterystyka t. 1.5
—, przyłączanie do alkenów t. 5.7.*10*
—, widmo PMR 126
—, w szeregu eluotropowym 57
etanolan litowy t. 9.26.*2*
— magnezowy t. 9.26.*10*
— potasowy t. 9.26.*7*
— sodowy t. 9.26.*4*
etanotioamid t. 2.16
etanotiol 795, t. 7.4 t. 14.3.*1*, t. 14.3.*7*
eten t. 2.8
eter allilowo-winylowy 266
— benzylowo-metylowy t. 7.7
— *sec*-butylowo-etylowy t. 8.25.*6*
— diallilowy t. 14.32
— dibutylowy t. 7.7
— dietylowy, absorpcja UV 120
— —, — kompleksu CT t. 2.28
— —, charakterystyka t. 1.9
— —, odwadnianie 12
— —, usuwanie nadtlenków 28, 29
— —, w szeregu eluotropowym 57
— difenylowy t. 11.4.*36*
— diizopropylowy t. 1.9
— dimetylowy glikolu etylenowego (glim) t. 1.9
— dipentylowy t. 14.32
— dipropylowy t. 7.7
— etylowo-butylowy t. 7.7
— etylowo-heksylowy t. 7.7
— etylowo-izopropylowy t. 8.25.*3*
— etylowo-1-naftylowy t. 11.2.*9*
— etylowo-2-naftylowy t. 11.2.*12*
— etylowo-pentylowy t. 7.7
eter etylowo-*sec*-pentylowy t. 8.25.*12*
— etylowo-*o*-toluilowy t. 11.2.*6*
— etylowo-*p*-toluilowy t. 11.2.*3*
— etylowo-winylowy t. 9.7.*2*
— fenylowo-2-aminofenylowy t. 11.4.*35*, t. 11.13.*9*
— izopropylowo-propylowy t. 7.7
— metylowo-butylowy t. 7.7
— metylowo-heksylowy t. 7.7
— metylowo-1-naftylowy t. 11.2.*8*
— metylowo-2-naftylowy t. 11.2.*11*
— metylowo-pentylowy t. 7.7
— metylowo-*m*-toluilowy t. 7.8
— metylowo-*o*-toluilowy t. 7.8, t. 11.2.*5*
— metylowo-*p*-toluilowy t. 7.8, t. 11.2.*2*
— metylowy kwasu L-(+)-mlekowego t. 2.36
— tetrahydropiranylowy butanolu t. 15.1
— — choresterolu 798, t. 15.1
— — cykloheksanolu t. 15.1
— — dehydroepiandrosteronu t. 15.1
— — 24-okso-cholesterolu t. 14.29.*1*
etery, charakterystyka t. 1.9
—, częstości grupowe IR 82
—, reakcje grupowe 182, 183
—, rozpuszczalność 175
— rozszczepianie (rozpad) 182 183, 424, 425, 692, 788 796–798, t. 14.32
—, tworzenie soli oksoniowych 424
—, usuwanie nadtlenków 28
— alifatyczne (dialkilowe), otrzymywanie 359, 364, 409, t. 7.7, t. 8.25
— alifatyczno-aromatyczne (alkilowo-arylowe), otrzymywanie 359, 365, 549, 557, t. 7.8, t. 11.2, t. 11.4
— benzylowe, zabezpieczanie grupy OH 796
— cykliczne, rozpad 426, t. 9.1
— β-karbonylowe, rozpad 426, 427, t. 9.3
— metylowe, otrzymywanie w reakcji z diazometanem 462
— tetrahydropiranylowe, zabezpieczanie grupy OH 796, 797
— winylowe, hydroliza 266
— —, otrzymywanie 434, t. 9.7
2-etoksalilicykloheksanon 246
2-etoksalilo-2-metylopropionian etylu t. 10.16.*15*
α-etoksalilopropionian etylu 250
2-etoksyanilina t. 11.4.*17*
4-etoksyanilina t. 11.12.*15*
etoksybenzen t. 7.8, t. 11.4.*18*
4-etoksybifenyl t. 11.12.*16*
1-etoksycykloheksen t. 9.8.*4*
1-etoksycyklopenten t. 9.8.*2*
etoksyetylen 77
2-(etoksykarbonyloetylo)metylomalonian dietylu t. 5.9.*11*

2-etoksy-5-metyloanilina t. 11.25.*9*
2-etoksy-5-metylo-*p*-benzochinon t. 11.25.*10*
1-etoksypropen t. 9.7.*4*
2-etoksypropen t. 9.7.*6*
3-etoksypropionian etylu 477
2-etoksypropionitryl t. 5.7.*11*
etyloamina t. 9.6.*1*
etylobenzen t. 6.2.*2*, t. 8.13.*9*
2-etylobenzoksazol t. 9.12.*7*
2-etylobenzotiazol t. 9.12.*11*
1-etylobenzyloamina t. 12.2.*3*
N-etylo-(1-benzylo)benzyloamina t. 12.4.*6*
etylobutylobenzylofosfina t. 14.26
etylobutylododecylofosfina t. 14.26
1-etylodibenzyloamina t. 12.4.*12*
etyloditioetan t. 2.10
6-etylofenantrydyna t. 6.5.*12*
1-etylo-α-fenetyloamina t. 12.2.*9*
etylofenylobenzylofosfina t. 14.26
N-etylo-N-formyloanilina t. 9.11.*5*
N-etylo-N-formylo-*p*-chloroanilina t. 9.11.*11*
N-etylo-N-formylo-*m*-toluidyna t. 9.11.8
2-etyloheksen-2-al, otrzymywanie 521
3-etylo-4-(1′-keto-2′,2′-dibromo)etylooksolan-2-on t. 11.21.*12*
etylolit t. 8.1
etylomalonian dietylu t. 9.32.*1*
N-etylo-N-metyloanilina t. 6.4.*21*
4-(N-etylo-4-metylo)aminobenzaldehyd t. 6.4.*22*
3-etylo-2-metylo-5-nitroindol t. 6.6.*4*
p-(1-etylo-1-metylo)propylofenol t. 6.2.*13*
N-etylomorfolina 843
β-etylo-β-nitrostyren t. 10.12.*8*
N-etylopiperydyna t. 12.18.*12*
3-etylopirydyna t. 12.14.*8*
1-etylo-1,2,3,4-tetrahydrochinolina t. 10.2.*8*
1-etylo-tetrametylenodiamina t. 12.15.*8*
etylotritioetan t. 2.10
1-etynocykloheksen-1-ol t. 8.14.*6*
etynylobenzen t. 8.10.*5*
etynylofenylosód t. 8.10.*6*

Faza ciekła, dobór GLC 65
fenantren t. 2.25
fenol t. 6.2.*8*, t. 6.4.*1*, t. 7.8, t. 7.10, t. 7.11, t. 9.35.*1* t. 11.1.*2*
—, aromatyczne podstawienie elektrofiłowe 219
fenole, benzoilowanie 373
—, częstości grupowe 81
—, formylowanie 323, 326, t. 6.4
—, nitrowanie 335
—, otrzymywanie 549, 557, t. 11.11
—, reakcje grupowe, pochodne krystaliczne 181, 182
fenole, reakcje z metylidem siarkowym 726
—, rozpuszczalność 175
—, tworzenie w reakcji rozpadu eterów 425
m-fenylenodiamina t. 13.3.*8*, t. 13.5.*8*
p-fenylenodiamina t. 13.3.*6*
fenyloacetamid t. 12.5.*8*
fenyloacetonitryl t. 12.7.*7*, t. 12.12.*3*
N-fenyloacetylo-2-(3′-indolilo)etyloamina t. 6.5.*15*
D,L-fenyloalanina 819
L-fenyloalanina, chlorowodorek estru benzylowego t. 15.12
—, — — *tert*-butylowego t. 15.13
—, — — etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2, t. 16.3
—, — · (—)efedryna t. 16.3
—, — *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
—, — ftaloilowa t. 15.6
fenyloalkiloketony, otrzymywanie 630, t. 12.3
fenylo-2-aminofenylometyloamina t. 11.13.*5*
1-fenylo-2-aminopropan, otrzymywanie, 651 t. 11.4.*6*
N-fenylobenzamid t. 7.11
N-fenylobenzyloamina t. 12.15.*6*, t. 12.18.*9*
1-fenylo-1,3-butadien t. 2.29
—, otrzymywanie 780
1-fenylo-1,3-butanodion t. 2.19
1-fenylobutanol t. 9.21.*5*
2-fenylobuten, (*Z*), (*E*) 345, 346
2-fenylocykloheksanon t. 10.6.*10*
fenylodiazoketon t. 11.19.*10*, t. 11.22.*1*
fenylodibenzylofosfina t. 14.25
5-fenylo-1,3-di(4-bromofenylo)formazan t. 11.16.*9*
fenylodichlorofosfina, otrzymywanie 754, t. 14.21
1-fenylo-6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina t. 6.5.*6*
2-fenylo-1,3-dioksolan t. 10.4.*5*
1-fenyloetanol t. 9.13.*5*, t. 9.21.*1*
2-fenyloetanol t. 9.16.*11*, t. 10.2.*12*
N-fenyloetylenodiamina t. 11.30.*11*
1-fenyloetyloamina, otrzymywanie t. 12.17.*8*
2-fenyloetyloamina t. 11.4.*4*
(±)-fenyloetyloamina, rozdzielanie racematu 824, 825
(—)-fenyloetyloamina t. 16.1
N-2-fenyloetyloftalimid t. 11.32.*4*, t. 11.33.*3*
6-fenylofenantrydyna t. 6.5.*14*
1-fenylo-1-fenyloamino-2-nitroetan, otrzymywanie 633
4-fenylo-4-fenylotio-2-butanon t. 5.8.*14*
fenylofosfina, otrzymywanie 755, t. 14.21
3-fenylo-1-(2-furylo)propen-1-on t. 10.10.*9*

D-fenyloglicyna, otrzymywanie poprzez (+)-kamforosulfonian 832
—, pochodna ftaloilowa 803, t. 15.6
3-fenyloheksan t. 6.2.*26*
fenylohydrazon aldehydu benzoesowego t. 11.16.*5*, t. 11.16.*11*
— — 4-bromobenzoesowego t. 11.16.*8*
— — 4-nitrobenzoesowego t. 11.16.*2*
— benzylometyloketonu t. 6.6.*12*
fenylohydrazony aldehydów, otrzymywanie formazanów 579, t. 11.16
— cyklizacja p. reakcja Fischera
— powstawanie 505, 554
5-fenylo-2-hydroksybenzaldehyd t. 6.4.*12*
2-fenylo-2-(3-indolilo)butan t. 6.2.*29*
1-fenyloizochinolina t. 6.5.*4*
N-[(1-fenylo)-izopropylo]acetamid, otrzymywanie 651
N-fenyloizopropyloamina t. 12.18.*6*
N-fenylokarbaminian *tert*-butylu t. 11.24.*6*
fenylolit 633, 778, t. 8.3, t. 8.4.*2*, t. 8.6.*4*, t. 8.7.*1*, t. 8.8.*3*
fenylometanotiol t. 7.4
1-fenylo-5-metylo-2-heptanol t. 8.20.*18*
3-fenylo-2-metyloindol t. 6.6.*13*
1-fenylo-1-(*p*-nitrofenylo)etylen t. 14.29.*5*
fenylonitrometan 528, t. 10.12.*19*
5-fenylo-1-(5-nitro-2-tienylo)-2,4-pentadien-1-on t. 10.9.*10*
1-fenylo-3-(5-nitro-2-tienylo)propen-1-on t. 10.9.*3*
3-fenylo-1-(5-nitro-2-tienylo)propen t. 10.9.*6*
fenylooctan etylu t. 12.6.*3*
— 1-heksylu t. 12.6.*6*
1-fenylopentanol t. 9.21.*7*
4-fenylo-4-(N-piperydyno)-2-butanon t. 5.8.*12*
3-fenylo-2-N-pirolidynylocykloheksen t. 10.6.*11*
1-fenylo-2-(2-pirydylo)etanol t. 8.6.*12*
3-fenylo-1-(2-pirydylo)propen-1-on t. 10.10.*12*
3-fenylo-1-(3-pirydylo)propen-1-on t. 10.10.*14*
3-fenylo-1-(4-pirydylo)propen-1-on t. 10.10.*16*
2-fenylopirydyna t. 8.8.*4*
2-fenylo-1,2-propanodiol 241
1-fenylopropanol t. 8.20.*6*, t. 9.21.*3*
2-fenylopropan-2-ol 444, 445
3-fenylopropanol t. 8.23.*2*
fenylopropanon, otrzymywanie 241, 246
fenylosód, otrzymywanie 392
fenylotiomoczniki, otrzymywanie 193
1-fenylo-3-*p*-tolilopropanol t. 9.25.*13*, t. 10.2.*16*
3-fenylo-1-*p*-tolilopropanol t. 9.25.*11*, t. 10.2.*14*
1-fenylo-3-*p*-tolilopropen t. 9.25.*14*
3-fenylo-1-*p*-tolilopropen t. 9.25.*12*
1-fenylo-3-*p*-tolilo-2-propen-1-on t. 10.2.*15*, t. 10.10.*19*
3-fenylo-1-*p*-tolilo-2-propen-1-on t. 10.2.*13*, t. 10.10.*11*
fenylouretany 181
Florisil 41
fluorenon-9 t. 11.13.*2*
fluorescencja 851
fluorki alkilowe 359
— arylowe, otrzymywanie 549, 569, t. 11.9
fluorobenzen t. 11.9.*2*
3-fluorofenol t. 11.9.*10*
fluorolube 91
4-fluoro-α-metylo-3-trifluorometylostyren t. 9.25.*4*
1-fluoro-3-nitrobenzen t. 11.9.*8*
p-fluorotoluen t. 11.9.*4*
fluorowanie pierścienia aromatycznego 551
fluorowe pochodne indolu 282
formamid, t. 2.11
formamidowa metoda p. reakcja Vilsmeiera
formamidy N-podstawione, otrzymywanie 680
formazany, otrzymywanie 554, 579, t. 11.16
formyloaminomalonian dietylu, otrzymywanie 341
1-formyloamino-1-tosyloalken 733
N-formyloanilina t. 13.2.*2*
p-formylobenzenosulfonamid t. 12.13.*14*
3-formyloindol, otrzymywanie 323
N-formylo-N-metyloanilina t. 9.11.*3*
N-formylo-N-metylo-*p*-chloroanilina t. 9.11.*10*
N-formylo-N-metylo-*m*-toluidyna t. 9.11.*7*
N-formylo-1-naftyloamina t. 13.2.*6*
2-formylotiofen, otrzymywanie 324
formylowanie 322, 323
— amin 327, t. 6.4
— fenoli 326, t. 6.4
— ketonów 538
fosfiny, addycja do alkenów 255, 279
—, częstości grupowe IR, t. 14.13
—, czwartorzędowe sole 762–765
—, otrzymywanie 751–753, t. 14.12, t. 14.20, t. 14.21
—, przesunięcia chemiczne ^{31}P NMR t. 14.14
—, reaktywność 692, 756, 757, t. 14.12
—, siarczki 759, 760, t. 14.23
—, tlenki 759, 760, t. 14.23
fosfonian dibenzylowy t. 14.16
— di(*p*-bromo)benzylowy t. 14.16
— di(*p*-chloro)benzylowy t. 14.16
— di(p-metylo)benzylowy t. 14.16
— dimetylowy 739
— di(p-nitro)benzylowy 741, otrzymywanie, 748
fosfoniany, otrzymywanie t. 14.16, t. 14.17
fosforan dibenzylowofenylowy t. 14.19
— dibenzylowy t. 14.19
— dimetylowy t. 14.19
— monobenzylowy t. 14.19
— mono-*tert*-butylowy t. 14.19

fosforan tributylowy t. 14.19
fosforescencja 851
fosforylowanie 747, 748
fosforyn dietylowy t. 14.15
— dimetylowy 739
— etylowo-diizopropylowy t. 14.15
— etylowo-dimetylowy t. 14.17
— metylowo-dietylowy t. 14.15
— tribenzylowy t. 14.15
— trietylowy 684, 691, t. 14.15 t. 14.17
— trifenylowy 743, 744, t. 14.15, t. 14.17
fosforyny alkilowe, częstości grupowe IR t. 14.13
— —, właściwości redukujące 692, 756
fragmentacja 161–163
D-fruktoza t. 2.36
ftalazyna t. 2.26
ftalid, otrzymywanie 857
ftalimid 595, 614
ftalimidek potasowy 614
1-ftalimido-2-buten t. 11.32.*6*, t. 11.33.*5*
3-ftalimido-1-buten t. 11.32.*8*, t. 11.33.*7*
4-ftalimido-1-buten t. 11.32.*10*, t. 11.33.*9*
2-ftalimidocykloheksanon t. 11.32.*12*, t. 11.33.*11*
N^{ω}-ftaloilo-L-lizyna 811
N^{δ}-ftaloilo-L-ornityna 811
ftaloilo-L-seryna 810
ftaloilo-L-treonina 810
ftaloilowe pochodne aminokwasów t. 15.6
fumaran dietylu t. 5.9.*6*, t. 5.11
furan, absorpcja IR 84
—, — UV t. 2.27
—, pochodne, otrzymywanie 282, 726, t. 10.8, t. 10.16
—, reakcja Dielsa–Aldera 247, t. 5.11
—, — z *n*-butylolitem t. 8.5.*5*
—, rezonans ^{13}C NMR 150
2-furfulidenobutanal t. 10.8.*4*
2-furfulideno-3-metylobutanal t. 10.8.*6*
2-furfulidenopropanal t. 10.8.*2*
furoaldehyd 508, 509, 522, t. 10.7.*9*, t. 10.12.*1*, t. 10.14.*13*
2-furoilooctan etylu t. 10.16.*3*
3-furoilooctan etylu t. 10.16.*5*
α-(2-furoilo)propionian etylu t. 10.16.*7*
α-(2-furoilo)propionian metylu t. 10.16.*12*
6-(2-furylo)-2,3-dimetylopirydyna, otrzymywanie 455, 456
6-(2-furylo)-3-hydroksymetylo-2-metylopirydyna 456 t. 10.2.*2*
6-(3-furylo)-3-hydroksymetylo-2-metylopirydyna t. 10.2.4
2-furylolit t. 8.5.*6*, t. 8.7.*7*
3-furylolit 863, t. 8.4.*12*, t. 8.7.*9*
1-(2-furylo)-3-(4-metoksyfenylo)propen-1-on t. 10.10.*21*
3-(2-furylo)-1-(4-metoksyfenylo)propen-1-on t. 10.10.*5*
6-(2-furylo)-2-metylonikotynian etylu t. 10.2.*1*
6-(3-furylo)-2-metylonikotynian etylu t. 10.2.*3*
1-(2-furylo)-2-nitro-1-buten t. 10.12.*5*
1-(2-furylo)-2-nitro propen t. 10.12.*3*
3-(2-furylo)-1-(2-pirydylo)propen-1-on t. 10.10.*7*
2-furylopropyloketon t. 10.5.*3*

Gaz nośny 66
gazowe reagenty nieorganiczne 14–20
— — organiczne 20, 21
gazy obojętne 21
generowanie gazów 13
geranylidenotrifenylofosforan t. 14.29.*9*
gęstość elektronowa w podstawionym pierścieniu benzenowym 219, 308, 309
gliceryna 375
glicylo-L-leucyna t. 15.3.*4*
glicyna 845
—, chlorowoderek estru benzylowego t. 15.12
—, — — etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
—, — *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
—, — ftaloilowa t. 15.6
1,3-glikol t. 14.18
glikol etylenowy t. 10.4.*2*
glim t. 1.9
glinowodorek litowy, wykonanie redukcji 52
glinowodorkiem litowym redukcja cyklicznych ketonów 494
— — — nitryli 664, t. 12.15
— — — *p*-toluenosulfonianów 3β-steroidowych 730, 731
— — — wiązania etylenowego sprzężonego 495
— — — wiązań wielokrotnych węgiel–azot t. 12.15
— — — związków fosforoorganicznych 753, 755
— — — związków karbonylowych 495, 498, 500, t. 10.2
glinowodorku litowego addycja do wiązania C=O, mechanizm 493
— — — — — C≡N, mechanizm 658
glioksal 103
α-D-glukopiranoza t. 2.36
β-D-glukopiranoza t. 2.36
glukoza, zabezpieczanie grupy aldehydowej poprzez acetal 795, 796
—, — — — — ketal 800
—, — — hydroksylowej grupą tritylową 799
D-glukoza t. 2.36

L-glutamina, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
—, — *tert*-butyloksykarbonyłowa t. 15.5
glutaroimid t. 2.11
grupa acetylowa, zabezpieczanie grupy aminowej 801
— acylowa, wprowadzanie do pierścienia aromatycznego 319–322
— aldehydowa, wprowadzanie do pierścienia aromatycznego 322
— — w procesie formylowania 322–327
— alkilosiarczanowa jako grupa opuszczająca 693
— alkilowa, wprowadzanie do pierścienia aromatycznego 310–319
— —, wpływ na kierunek i szybkość reakcji nitrowania 335
— alkoksyłowa, podstawienie nukleofilowe grupy OH 469–471
— —, wpływ na kierunek i szybkość reakcji nitrowania 335
— amidowa, identyfikacja IR 81
— aminowa, identyfikacja 81, t. 2.6
— —, uwalnianie i zabezpieczanie 801–812
— azoksy, absorpcja UV 108
— benzoilowa, zabezpieczanie grupy aminowej 801
— benzyloksykarbonylowa, zabezpieczanie grupy aminowej 801, 805
— —, usuwanie 801, 806–808
— benzylowa, odszczepianie 604, 746, 749, 751
— blokująca p. grupa zabezpieczająca
— *tert*-butyloksykarbonylowa, zabezpieczanie grupy aminowej 801, 802, 808, 809
— —, usuwanie 810
— —, — selektywne w obecności grupy benzyloksykarbonylowej 803
— elektronoakceptorowa (elektronobiorcza) 308, 335, 338, 355, 513, 518
— —, wpływ na reaktywność grupy C=O 489
— elektronodawcza 308
— —, wpływ na reaktywność grupy C=O 489
— fosforylowa, przedłużanie łańcucha polifosforowego 747
— ftaloilowa, zabezpieczanie grupy aminowej 801, 803, 804
— —, usuwanie 804
— funkcyjna, identyfikacja IR 79, 81, 84
— —, — na drodze chemicznej 176
— —, — poprzez spektrometrię masową 162
— —, polarność 174–176
— —, uwalnianie 791
— —, zabezpieczanie 791, 792
— hydroksyłowa, identyfikacja IR 80–82, 88, 147, 201, 461
— —, — ^{1}H NMR 131, 139, 461
grupa hydroksylowa, identyfikacja na drodze chemicznej 180
— —, — poprzez spektrometrię masową 162
— —, kwasowy charakter 461
— —, podstawienie nukleofilowe w alkoholach p. podstawienie
— —, wolna 89, 90, 461
— —, wpływ na kierunek i szybkość reakcji nitrowania 335
— —, zabezpieczanie 484, 796, 797
— —, zasocjowana 89, 90, 460, 461
— jonogenna w wymieniaczach jonowych 45
— karbonylowa, addycja nukleofilowa, nukleofile z atomem azotu 503–511
— —, — —, — — — tlenu 502, 503
— —, — —, — — — węgla 511–540
— —, identyfikacja IR 81, 82, 85, 87, 489
— —, — ^{13}C NMR 148
— —, — na drodze chemicznej 183–190
— —, — poprzez spektrometrię masową 163
— —, — UV 96, 98, 99–106, 115–119, 489
— —, reakcja z acetylenkami sodowymi 395
— —, — ze związkami litoorganicznymi 386, 387
— —, — — — magnezoorganicznymi 397–400
— —, redukcja 493–502
— —, uwalnianie 793, 794
— —, zabezpieczanie 434, 792, 793
— karboksylowa w aminokwasach, uwalnianie 820
— — — —, zabezpieczanie 813, 814
— metylenowa (metylowa) uaktywniona 185, 281, 306, 340, 517–519, 528, 554, 627, 676, 732
— nitrowa, efekt w podstawieniu aromatycznym 335
— —, identyfikacja IR 84
— —, — UV 106–108
— —, redukcja 675, 676–684
— —, uaktywnianie atomów wodoru 675
— —, wprowadzanie do pierścienia aromatycznego 335, 572, t. 11.11
— —, — związków alifatycznych 358, 363
— ochronna p. grupa zabezpieczająca
— opuszczająca 220, 693, 728, 729
— sulfonowa, wprowadzanie do pierścienia aromatycznego 337, 338
— —, efekt w podstawieniu aromatycznym 338
— sulfonylowa, usuwanie w procesie pirolizy 694
— tetrahydropiranylowa jako grupa zabezpieczająca 797
— *p*-toluenosulfonianowa (tosylowa) jako grupa opuszczająca 729–731
— tritylowa jako grupa zabezpieczająca 801, 804, 812
— uretanowa 801
— zabezpieczająca 791
— — w syntezie peptydów 837

Halogenki acylowe, otrzymywanie przy użyciu halogenofosforanów 785
— —, reaktywność względna 490
— —, w reakcji podstawienia nukleofilowego 492
— allilowe, aktywność w reakcji S_N1, S_N2 355
— alkenowe, aktywność w reakcji S_N 355
— alkilortęciowe, otrzymywanie 415
— alkilowe, otrzymywanie w reakcji addycji do wiązania C=C 259, 260, 262, 263
— —, — — — Arbuzowa 743–745, t. 14.18
— —, — — — podstawienia grupy OH w alkoholach 442–456
— —, — — — rozpadu eterów 785, t. 14.32
— —, reakcja z litem 380, t. 8.1, t. 8.2
— —, — — magnezem 396, t. 8.16
— —, — — sodem 389, 390, 393, t. 8.12
— —, reaktywność w reakcji z metalami 378
— —, tworzenie soli sulfoniowych i oksosulfoniowych 721, t. 14.11
— —, zastosowanie do syntez 357–359
— alkinomagnezowe, otrzymywanie 402, t. 8.18
— alkinowe, reaktywność w reakcji S_N 355
— arylortęciowe, otrzymywanie 415
— arylowe, aktywność w reakcji S_N 355
— —, otrzymywanie w reakcji podstawienia $-N_2^{\oplus}$ 548–551
— —, reakcja z *n*-butylolitem 385, t. 8.4
— —, — — litem 384, t. 8.3
— —, — — sodem 394, t. 8.13
— benzylowe, aktywność w reakcji S_N 355
— —, zastosowanie do syntez 367, 368
— cynkoorganiczne 410
— heterocykliczne, reakcja z *n*-butylolitem t. 8.4
— typu winylowego 355
N-halogenoamidy 594
N-halogenoaminy, otrzymywanie 592, 594
α-halogenoestry p. reakcja Reformatskiego
N-halogenoimidy, zastosowanie w reakcji halogenowania 594
halogenoketony, otrzymywanie 589, 590, t. 11.21
heksachlorobutadien 91
1,5-heksadien t. 2.8
2,4-heksadien t. 2.9
(*E*),(*E*)-2,4-heksadien 719, t. 14.10.*9*
(*Z*),(*E*)-2,4-heksadien 719, t. 14.10.*11*
2,4-heksadienal t. 2.14
2,4-heksadiin t. 2.9
heksafluoroazometan t. 2.20
heksametylenotetramina 505
heksametyloamid kwasu fosforowego (HMPA) 734, 739
heksametylobenzen 113, t. 2.28
heksametylotriamid kwasu fosforowego (HMTP) 31
n-heksan, charakterystyka t. 1.6
n-heksan, otrzymywanie w reakcji Wurtza t. 8.12.*2*
—, w szeregu eluotropowym 57
heksanal t. 7.9, t. 12.13.*22*
heksanoamid t. 7.12
heksanodinitryl 650, t. 12.6.*10*, t. 12.12.*7*
n-heksanol t. 9.20.*1*, t. 12.6.*5*
heksanonitryl t. 12.2.*4*, t. 12.16.*3*
1-heksanotiol t. 7.4
1,3,5-heksatrien t. 2.9
3-heksen-2,5-dion (*Z*), (*E*) t. 2.14
2-heksen-5-olid t. 2.12
heksyloamina t. 12.16.*4*
n-heksylolit t. 8.2.*12*
hel 22, 64
hemiacetale 502
hemitioketale 792
2,5-heptadien-4-on t. 2.14
1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetylooktandion (fod) 144
heptanal t. 10.11.*1*, t. 12.10.*17*
heptanodinitryl 633
2,6-heptanodion 758
n-heptanol t. 9.18.*3*, t. 9.20.*3*
—, widma NMR 145, 147
2-heptanon t. 10.13.*6*
4-heptanon t. 10.13.*1*, t. 12.17.*3*
heptanonitryl t. 12.10.*18*
1-heptanotiol t. 7.4
heptyloamina t. 12.16.*6*
1-heptylo-1-metylooktyloamina, otrzymywanie 596
hybrydyzacja sp^3d, sp^3d^2 689
hydrat chloralu 502
hydrazony, przegrupowanie Pearsona 638
—, redukcja p. reakcja Wolffa–Kiżnera
hydrazyd *tert*-butyloksykarbonylowy 802, 808
— hydrazyny 804, 826, 840
— L-tyrozyny, otrzymywanie i regeneracja 826
— —, zastosowanie do rozdzielania racematów 823, 827
hydrazyny N-podstawione 581, 677
— reakcja ze związkami karbonylowymi 505
hydrogenoliza wiązania C≡N 657, 664
α-hydroksyaldehydy, produkty utleniania 251
β-hydroksyaldehydy, otrzymywanie w reakcji kondensacji 514
hydroksyaminokwasy, zabezpieczanie grupy aminowej 803
o-hydroksybenzonitryl t. 12.13.7
N-hydroksybenzotriazol 846
1-(α-hydroksybenzylo)-2-cykloheksanon, otrzymywanie 523
p-hydroksybifenyl t. 6.4.*11*
4-hydroksy-6-bromocynnolina t. 11.15.*2*

hydroksybromowanie alkenów 267, 268, 270, 271
4-hydroksy-6-chlorocynnolina t. 11.15.*4*
3-hydroksy-5α-cholest-3-en-2-on 242
1-hydroksycykloheksylooctan etylu, otrzymywanie 412
α-hydroksyestry, otrzymywanie 242
β-hydroksyestry, odwadnianie 458, t. 9.24
N-(2-hydroksyetylo)anilina t. 9.5.*2*
N-(2-hydroksyetylo)-1-naftyloamina t. 9.5.*8*
N-(2-hydroksyetylo)-*o*-toluidyna t. 9.5.*4*
N-(2-hydroksyetylo)-*p*-toluidyna t. 9.5.*6*
o-hydroksy-N-formyloanilina t. 13.2.*8*
3-hydroksyiminoheksanonitryl t. 12.15.*7*
2-hydroksy-3-izopropylo-6-metylobenzaldehyd t. 6.4.*16*
3-hydroksy-4-keto-1,2,3-benzotriazyna 846
α-hydroksyketony, produkty utleniania 251
β-hydroksyketony, otrzymywanie w reakcji kondensacji 514
9-hydroksyksanten, reakcja z amidami 190
α-hydroksykwasy, otrzymywanie 241
—, produkty utleniania 251
hydroksyloamina, reakcja ze związkami karbonylowymi 190, 505, 506
hydroksyloaminy chlorowodorek 183, 187, 196, 506–509, 654
hydroksyloaminy N-podstawione 677
hydroksylowanie alkenów, stereospecyficzne 272-273
2-hydroksymetyleno-6-metylocykloheksanon, otrzymywanie 539
2-hydroksy-3-metylobenzaldehyd t. 6.4.*4*
2-hydroksy-4-metylobenzaldehyd t. 6.4.*6*
2-hydroksy-5-metylobenzaldehyd t. 6.4.*8*
2-hydroksy-2-metylopropionitryl t. 12.5.*11*
2-hydroksy-2-metylopropionoamid t. 12.5.*12*
N-hydroksy-N-nitrozometyloamina t. 2.21
10-hydroksy-3-okso-19-nor-2-oksa-5α,10α-cholestan 169
1-hydroksypropionian etylu t. 14.18
N-hydroksysukcynoimid 846, 849
hydroliza aldoksymów 654, t. 12.11
— estrów jako reakcja identyfikacji 188
— —, mechanizm 474–477
— izocyjanianów i izocyjanków 637
— nitryli 635

Imidazol t. 2.27
imidy, absorpcja UV 100
—, kwasowość 545
iminoestry, otrzymywanie w postaci chlorowodorków 635, 643, t. 12.7
— w reakcji otrzymywania N-alkiloformamidów 437, 440
β iminonitryl 628
iminy 505, 544, 621, 699
indol, absorpcja UV t. 2.27
—, alkilowanie 313
—, formylowanie 323
—, synteza pochodnych przez cyklizację arylohydrazonów p. reakcja Fischera
—, — — z udziałem metylidów siarkowych 726
indukcja asymetryczna 494, 869
inicjatory w reakcji rodnikowej 292
inkrement podstawienia 116, 117, 119
— podwójnego wiązania 116, 117
intensywność pasma absorpcji w widmie IR 78, 79, 87–90, 94
— — — — — Ramana 93, 94
— sygnału w widmie ^{1}H NMR 133
— — — — ^{13}C NMR 153
interferometr Michelsona 74, 76
inwersja konfiguracji podczas alkalicznej degradacji soli fosfoniowych 765
— — w reakcji alkoholi ze związkami fosforu 454
— — — — S_N2 354, 429, 443, 452, 491, 492, 730 731
— — w syntezie sulfotlenków 715, 716
izatyna, reakcja z tiolem 196
izobutylen, otrzymywanie estrów *tert*-butylowych aminokwasów 819
izobutyrylobizomaślan etylu t. 10.15.*12*
izochinolina t. 2.26
izochinolinowego układu synteza 327–330
izocyjanek 2-N,N-dietyloaminoetylu t. 11.26.*6*
— 3-N,N-dietyloaminopropylu t. 11.26.*4*
— 3-N,N-dimetyloaminopropylu t. 11.26.*8*
— 4-metylofenylowy t. 11.26.*2*
— tosylometylowy(TosMIC) 732, 733
izocyjanian fenylu 181, 182, t. 12.15.*9*
— α-naftylu 181, 182
izocyjanian, tworzenie w reakcji podbrominowej 593
izocyjaniany 624, 637
izocyjanki alkilowe, hydroliza 637
— —, otrzymywanie 357, 358, 600, 601, t. 11.26
izodiazometan t. 2.22
izoftalodinitryl t. 12.9.*11*
izoleucyna 801, 842, 845
L-izoleucyna, chlorowodorek estru *tert*-butylowego t. 15.13
—, — — metylowego t. 15.10
Z-D-izoleucyna t. 16.2
Z-D-izoleucyna · hydrazyd tyrozyny t. 16.2
Z-D,L-izoleucyna, rozdzielanie racematu 830, t. 16.2, t. 16.3
Z-L-izoleucyna t. 16.3
Z-L-izoleucyna · (—)-efedryna t. 16.3
izomaślan etylu 535, 538, t. 10.15.11, t. 10.16.*14*

izomeria geometryczna (IR, UV) 80, 114, t. 2.29
izomery, udział w reakcjach kontrolowanych kinetycznie i termodynamicznie 491
izomeryzacja alkenów 458
— sulfolenu 216, 217
izonitryle 652
izonitrylowa próba 191, 600
izopren t. 5.2.*9*, t. 14.10.*1*
izopropoksybenzen t. 7.8
1,2-izopropylideno-D-glukofuranoza, otrzymywanie 800
izopropylolit t. 8.1.*8*, t. 8.1.*10*
2-izopropylo-5-metylofenol t. 6.4.*15*
2-izopropylonaftalen t. 6.2.*24*
izotermy adsorpcji 56, 57
izotiocyjanian etylu t. 2.22
— fenylu 193, t. 12.15.*11*
5-izotiocyjaniano-5α-cholestan-3-on t. 2.22
izotiocyjaniany 108, 627

(—)-Jabłczan (+)-1-fenyloetyloaminy 825
jod, kompleksy CT 113
jodek benzylortęciowy, otrzymywanie 416
— benzylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
— benzylu 416
— *n*-butylomagnezowy t. 8.16.*14*
— *tert*-butylu t. 14.11, t. 14.18
— dimetylo-*tert*-butylosulfoniowy t. 14.11.*3*
— dimetylodibenzyloamoniowy t. 11.29.*3*
— 1,1-dimetyloindoliniowy 206–208, t. 6.7.*9*
— dimetylo-*tert*-pentylosulfoniowy t. 14.11.*4*
— 1,1-dimetylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliniowy 208
— etylomagnezowy t. 8.16.*6*
— 1-fenyloetylu t. 14.18
— 2-fenyloetylu t. 14.18
— (*Z*)-3-fenylo-2-(1-metylopirydynio-2)propenonianu etylu t. 10.12.*12*
— metyloetylofenylobenzylofosfoniowy, degradacja 763
— metylomagnezowy 631, t. 8.21.*1*, t. 8.25.*1*, t. 8.31.*1*
— (1-metylopirydynio-2)octanu etylu t. 10.12.*11*
— metylortęciowy, otrzymywanie 416
— metylotrifenoksyfosfoniowy, otrzymywanie 743
— metylotrifenylofosfoniowy t. 14.21
— metylu 416, 724, t. 2.10, t. 7.7, t. 8.2.*1*, t. 8.16.*1*, t. 9.19.*2*, t. 9.23.*2*, t. 14.11
— —, reakcja z etanolanem sodowym, kinetyka 224
— neopentylu t. 14.18
— *n*-oktadecylu t. 8.13.*5*
— *tert*-pentylu t. 14.11
— propylomagnezowy t. 8.16.*10*
— propylotrifenylofosfoniowy t. 14.24
jodek trietylosulfoniowy t. 14.11.*2*
— trimetyloamonio-1,2-difenylopropanu, degradacja, stereochemia 346
— trimetylobenzhydryloamoniowy t. 11.29.*5*
— trimetylobenzyloamoniowy t. 11.29.*1*
— trimetylo-*o*-metylobenzyloamoniowy t. 11.29.*7*
— trimetylooksosulfoniowy, otrzymywanie 724
— —, — metylidu dimetylooksosulfoniowego 727
— trimetylosulfoniowy t. 14.11.*1*
jodki alkilosulfoniowe, otrzymywanie 723, t. 14.11
— alkilowe, otrzymywanie 359, 366, 450, 455, 855, t. 9.19, t. 9.23, t. 18.2
— —, redukcja 374
— amoniowe, degradacja 349
— arylowe, otrzymywanie 567, 855, 856, t. 11.7, t. 18.2
— metyloamoniowe, otrzymywanie 194
m-jodoanilina t. 11.3.*3*
p-jodoanilina t. 11.5.*11*, t. 11.7.*5*
jodobenzen t. 8.3.*5*, t. 8.13.*4*, t. 11.7.*8*, t. 18.2
1-jodobutan t. 7.6, t. 8.16.*13*, t. 9.19.*10*, t. 9.23.*8*
jodocykloheksan t. 14.18, t. 18.2
1-jodo-2,4-dinitronaftalen t. 11.7.*12*
jodoetan (jodek etylu) t. 8.16.*5*, t. 9.19.*4*, t. 9.23.*4*, t. 14.11
jodoform 185
2-jodofuran t. 8.34.*2*
3-jodofuran t. 8.4.*11*, t. 8.34.*4*
jodofuranu pochodne 416
1-jodoheksan t. 7.6
jodometan p. jodek metylu
1-jodo-2-metylobutan t. 5.2.*11*
1-jodo-2-nitrobenzen t. 11.7.*2*
1-jodo-4-nitrobenzen t. 11.7.*4*
1-jodooktan t. 7.6
1-jodopentan t. 9.19.*12*, t. 18.2
1-jodopropan t. 8.16.*9*, t. 9.19.*6*, t. 9.23.*6*, t. 14.24
2-jodopropan 375, t. 7.6, t. 9.19.*8*, t. 14.18
1-jodopropionian etylu t. 14.18
jodowodór w reakcji podstawienia grupy OH 444, 445
jon benzodiazoniowy 222, 223
— *tert*-butanolanowy 347
— enolanowy 106
— etanolanowy 347
— fenylowy 222
— fragmentaryczny 157, 158
— halogeniowy 267
— karboniowy 457
— lantanowca 144, 235
— metastabilny 159
— molekularny 156, 157, 161, 210, 545
— nitroniowy 218, 219, 334
— nitrozoniowy 547, 548

jon oksoniowy 457, 699
— oniowy 613
— *quasi*-fosfoniowy 786
— sulfoniowy 699
jonitowe membrany 47
jonity p. żywice jonitowe
— jako katalizatory 47, 516, 649
jonizacja cząsteczki w spektrometrze masowym 156
jonoforeza 58
jony ujemne 157

(+)-Kamfora 832
karbamoilooctan etylu, otrzymywanie 642, t. 12.5.*10*
karbazol, absorpcja UV t. 2.27
—, otrzymywanie 684
karbeny, reakcja z aminami 543, 600
—, tworzenie fotochemicznie 854
karboanion metylosulfinylowy 727, 728, 778
karboaniony w addycji nukleofilowej do alkenów 278
— — przegrupowaniu czwartorzędowej soli amoniowej 347, 606, 607, 609
— — — Faworskiego 242
— — reakcji cyklizacji dinitryli 627
— — — kondensacji 512, 513
— — — Michaela 278
— — — Reformatskiego 411
— — — retro-Michaela 243
— fosfonianowe p. odczynniki Hornera
— α-sulfonylowe 731, 732
ω-karboetoksyalkanal t. 14.30
2-karboetoksycykloheksanon 246
N-karboetoksyftalimid, ftaloilowanie aminokwasów 811
—, otrzymywanie 811
karboetoksymetylenotrifenylofosforan, otrzymywanie 783
karbokation allilowy 355
— bromoniowy, budowa 266
— *tert*-butylowy 230
— *tert*-pentylowy 230
karbokationy, addycja do wiązań C=C 257, 258
—, w przegrupowaniu oksiranów 240
—, — — pinakolinowym 239
—, — — retro-pinakolinowym 239
—, — reakcji estryfikacji 470
—, — — Rittera 651
—, — — S_N1 229, 354, 443, 444
1-(4-karboksyfenylo)-2-chlorobutan-3-on t. 11.14.*7*
karboksykomponent w syntezie peptydów 837, t. 17.1
2-(karbometoksymetylotio)propionian metylu t. 5.8.*10*
kataliza heterogeniczna 34
katalizator Adamsa 35, 746
— Lindlara 297
— miedziowo-chromowy, przygotowanie 36
— rutenowy 296
katalizatory, aktywność 32, t. 1.11
— niklowe 32, 34, 657
— palladowe 32, 35, 296, 658, 677
— platynowe 32, 35
—, selektywność 32, t. 1.11
— w reakcji estryfikacji 471
— — — Friedela–Craftsa 311, 319
— — — kondensacji 516
— — — Michaela 281
kation amoniowy, czwartorzędowy, reaktywność 602
— diazoniowy, udział w reakcjach 548–581
— nitroniowy 218, 219, 334
kationity p. wymieniacze jonowe
kąt eliptyczności 170
— skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego 166, 167, 823
— wiązania w alkenach 254
— — w enancjomerach 822
— —, wpływ na stałe sprzężenia 138, 151
— — w połączeniach wodoru z pierwiastkami V i VI grupy 690
ketal etylenowy 4-cholesten-3-onu, otrzymywanie 793
ketale, zabezpieczanie grupy karbonylowej 792
keteny 108, 585
α-ketoaldehydy 103
β-ketoaldehydy 106
β-ketoalkilidenotrifenylofosforany t. 14.31
ketoiminy, otrzymywanie w reakcji nitryli ze związkami Grignarda 379, 624, 625, 628, 629, t. 12.1
keton *p*-anizylo-metyiowy t. 8.22.*6*
— butylowo-fenylowy t. 12.3.*6*
— *tert*-butyloksymetylowo-4-metoksyfenylowy t. 11.22.*6*
— chlorometylowo-2-furylowy t. 11.21.*10*
— chlorometylowo-1-naftylowy t. 11.21.*8*
— dietylowy t. 8.22.*9*, t. 10.4.*11*
— diizopropylowy t. 12.17.*5*
— etoksymetylowo-fenylowy t. 11.22.*2*
— etylowo-fenylowy t. 7.8, t. 8.22.*12*
— etylowo-2-furylowy t. 8.22.*15*
— etylowo-metylowy t. 1.10, t. 8.14.*3*
— fenylowo-metylowy t. 8.22.*3*
— fenylowo-trifenylometylowy, otrzymywanie 240
— izobutylowo-metylowy t. 8.28.*5*
— izopropoksymetylowo-fenylowy t. 11.22.*3*
— metoksymetylowo-4-metoksyfenylowy t. 11.22.*5*
β-ketonitryl 628
α-ketonoestry, dekarbonylacja 246
β-ketonoestry, otrzymywanie 246
α-ketonokwasy, absorpcja UV 105

α-ketonokwasy, dekarbonylacja 246
ketony, absorpcja UV 115, 116, 119, 489, t. 2.30
—, budowa cząsteczki 699
—, częstości grupowe IR 82, 489
—, oczyszczanie, osuszanie 30
—, oksydatywne rozrywanie wiązań C—C 252
—, otrzymywanie 238, 240, 246, 250, 251, 319, 406, 624, 627, 630, 732, t. 6.3, t. 8.22, t. 12.3
—, reakcje grupowe 184, 185
—, — kondensacji 491–493, 513–519, 529
—, — Wittiga, otrzymywanie alkenów 771–779
—, — z acetylenkami sodowymi 391, 395
—, — — alkoholami, otrzymywanie ketali 502, 503
—, — — aminami, alkilowanie redukcyjne 670
—, — — — drugorzędowymi, otrzymywanie enamin 506, 509
—, — — amoniakiem, 505, 668
—, — — diazoestrami 585
—, — — diazometanem 584
—, — — hydroksyloaminą, otrzymywanie oksymów 505, 506
—, — — metylidami siarkowymi 725
—, — — TosMIC 733
—, — ze związkami metaloorganicznymi, otrzymywanie alkoholi 381, 386, 391, 397, 398, 404, 405, 410, 411
—, — — — z nukleofilowym atomem azotu 505
—, reaktywność względna 490
—, redukcja 493–501
—, reguła oktantów 171, 172
—, rozpuszczalność 175
—, zabezpieczanie grupy karbonylowej 434, 792
— cykliczne, otrzymywanie 246
— —, stereochemia procesu redukcji 494
— α,β-nienasycone, otrzymywanie p. kondensacja Claisena–Schmidta i kondensacja krotonowa
kinetyczny efekt izotopowy 230–232
kolumna chromatograficzna 63, 65, 66, 158
komora chromatograficzna 59
kompleks aktywny (kompleks π) 216, 219
— σ 334
kompleksy elektronowo-donorowo-akceptorowe (EDA) 113
— z przeniesieniem ładunku (CT) 113, t. 2.28
kondensacja aldolowa 491, 513–517, 523
— — katalizowana kwasem 515
— Claisena 475, 519–521, 535, t. 10.15
— — mieszana 536, 538, t. 10.16
— Claisena-Schmidta 514, 516, 524, t. 10.10
— estrowa wewnątrzcząsteczkowa (Dieckmanna) 520, 539, 628
— Doebnera 518, 533, t. 10.14
— Knoevenagela 516–519, 528, 529, t. 10.12
— —, modyfikacja Cope'a 518, 529, t. 10.13
kondensacja krotonowa 514, 516, 521, 523, t. 10.9
— Thorpego–Zieglera p. reakcja
— Tollensa 515, 527
— Verleya–Doebnera 518
kontrola kinetyczna reakcji 218, 281, 491, 514, 539, 861, 869
— termodynamiczna reakcji 338, 491, 539, 861, 869
m-krezol t. 6.4.*5*, t. 11.1.*10*
o-krezol t. 6.4.*3*, t. 11.1.*8*
p-krezol t. 6.4.*7*, t. 11.1.*4*
krotność rozszczepień multipletowych 126–129
krotonian etylu t. 9.30.*13*
krzemian magnezowy 41
krzywa efektywności jonizacji 156
— integracji 133, 134
krzywe dichroizmu kołowego (CD) 169–171
— ORD 168, 169, 171
m-ksylen t. 2.28, t. 6.2.*6*, widmo IR 86, 87
o-ksylen t. 2.28
p-ksylen t. 2.28, t. 6.3.*11*, t. 12.14.*2*, widmo IR 86, 87
kumen 336, 339, t. 6.2.*3*
p-kumenosulfonian sodowy, otrzymywanie 339
kwas acetylenodikarboksylowy 270
— —, estry z 287
— 3-acetylo-1-butanokarboksylowy t. 5.9.*12*
— 4-acetylofenyloarsonowy t. 11.10.*18*
— adenozynodifosforowy (ADP) 747
— adenozynotrifosforowy (ATP) 747
— adypinowy 249, t. 9.30.*20*
— —, otrzymywanie 252
— akrylowy t. 5.11, t. 9.28.*1*
— 2-aminobenzoesowy t. 11.4.*19*, t. 11.9.*11*
— 3-aminobenzoesowy t. 13.3.*4*
— 4-aminobenzoesowy t. 11.9.*13*, t. 11.14.*6*, t. 13.4.*6*
— *o*-amino-α-fenylocynamonowy t. 11.13.*3*
— *p*-aminofenylooctowy t. 11.1.*13*
— 1-amino-8-naftylo-3,6-disulfonowy (kwas *H*) 184
— anyżowy p. kwas *p*-metoksybenzoesowy
— L-asparaginowy, chlorowodorek diestru benzylowego t. 15.12
— —, — — etylowego t. 15.9
— —, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
— azotowy t. 1.2
— benzenosulfinowy t. 14.4.*4*, t. 14.4.*11*
— benzenosulfonowy t. 14.6.*7*
— benzylowy, otrzymywanie 243
— —, — kwasu difenylooctowego 375
— benzoesowy t. 8.7.*2*, t. 8.24.*4*, t. 9.9.*1*, t. 9.27.*1*, t. 9.30.*16*, t. 11.4.*20*, t. 12.9.*7*, t. 12.11.*12*, t. 14.32, t. 18.2
— 3-benzoiloakrylowy t. 6.3.*8*
— 3-benzotiofenooctowy t. 11.20.*10*

kwas benzyloksykarbonylo-D-glutaminowy 833
— 2-bromoakrylowy (*E*), (*Z*), otrzymywanie 265
— 3-bromo-2-bromometylopropionowy t. 9.30.*14*
— 2-(5-bromofurano)karboksylowy t. 8.33.*3*
— bromowodorowy 16
— butanowy t. 2.11
— 2-butenowy t. 2.12
— 2-chinolinokarboksylowy, otrzymywanie 649
— 4-chlorobenzoesowy 645, t. 12.9.*10*
— 2-chlorofenyloarsonowy t. 11.10.*6*
— 4-chlorofenyloarsonowy t. 11.10.*4*
— chlorooctowy 248, t. 9.30.*9*
— chlorosulfonowy 340, t. 1.2
— *p*-cyjanobenzoesowy t. 12.9.*5*
— cykloheksanokarboksylowy t. 18.2
— cykloheksylidenooctowy 118
— (cykloheksylotio)octowy t. 5.10.*9*
— 1-cyklohepteno-1-karboksylowy 118
— cynamonowy t. 5.11, t. 9.27.*9*, t. 10.14.*3*, t. 12.11.*10*
— cysteinowy 705, t. 14.6.*6*
— 9-deceno-1-karboksylowy t. 5.4
— dekano-1,10-dikarboksylowy t. 11.20.*2*
— 2,4,6,8-dekatetraenowy t. 2.12
— 1,1-di-*n*-butylopentanokarboksylowy t. 11.18.*4*
— *mezo*-di-bromobursztynowy, otrzymywanie 269
— 9,10-dibromo-1-dekanokarboksylowy t. 5.4
— dibromofumarowy, otrzymywanie 270
— 1,2-dibromomasłowy t. 5.4
— Dielsa 246
— 8,9,12,13-diepoksystearynowy t. 5.6.*6*
— difenylooctowy, otrzymywanie 375
— 2,4-dihydroksybenzoesowy 245
— 9,10-dihydroksystearynowy, *erytro* t. 5.6.*2*
— 3-(2′,5′-dimetylo)benzoiloakrylowy t. 6.3.*12*
— 1,1-dimetyloetano-1-karboksylowy t. 11.18.*10*
— 2,2-dimetylopropanowy t. 12.11.*8*
— 2,4-dinitrobenzenosulfonowy t. 14.6.*15*
— 2,4-dinitrobenzoesowy 226
— 3,4-dinitrobenzoesowy 226
— 3,5-dinitrobenzoesowy 181, 188, 226, otrzymywanie 336
— 1,1-di-*n*-pentyloheksano-1-karboksylowy t. 11.18.*6*
— 1,1-di-*n*-propylobutano-1-karboksylowy t. 11.18.*2*
— 1-*n*-dodecylosulfinowy t. 14.4.*2*
— dodekanosulfonowy t. 14.6.*4*
— etanotionowy t. 2.11
— 4-etoksyfenyloarsonowy t. 11.10.*16*
— 3-etoksypropionowy, otrzymywanie 477
— 1-fenantreno-9-karboksylowy, t. 11.13.*4*
kwas fenoksyetanowy t. 7.10
— fenyloarsonowy t. 11.10.*2*
— S-(1-fenyloetylo)merkaptooctowy t. 5.3.*5*
— fenylofosfonowy t. 14.21
— fenylooctowy 246, t. 8.24.*6* t. 9.27.*7*, t. 10.2.*11*, t. 12.11.*2*
— 3-fenylopropenowy t. 2.29
— 2-fluorobenzoesowy t. 11.9.*12*
— 4-fluorobenzoesowy t. 11.9.*14*
— fluorowodorowy t. 1.2
— fosfinawy 734, 738
— —, pochodna t. 14.12
— fosfonawy 734, 738
— —, pochodna t. 14.12
— fosfonowy, pochodna t. 14.12
— fosforawy 734, 738
— —, pochodna t. 14.12
— fosforowy t. 1.2
— —, pochodne 745–748, t. 14.12
— fumarowy 269, t. 2.12, otrzymywanie 854
— 2-furanokarboksylowy 245, 419, t. 8.7.*8*, t. 8.33.*1*, t. 9.27.*11*
— 3-furanokarboksylowy t. 8.7.*10*, t. 9.27.*13*
— *β*-(2-furylo)akrylowy t. 10.14.*14*
— glutaminowy 803
— L-glutaminowy 815, 817
— —, chlorowodorek diestru benzylowego t. 15.12
— —, — — etylowego t. 15.9
— —, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
— guanidylooctowy 722
— 2,4-heksadienowy t. 2.12
— heksanodiowy t. 18.2
— heksanowy t. 18.2
— heptanowy t. 12.11.*4*
— 2-heptynowy t. 2.12
— hydroksamowy 593, 597
— 1-hydroksy-1-cyklopentanokarboksylowy 242
— *p*-hydroksyfenylooctowy t. 11.1.*14*
— 5-hydroksykumaryno-3-karboksylowy, otrzymywanie 519, 533
— 2*ξ*-hydroksy-5*α*-A-nor cholestano-*ξ*-karboksylowy 242
— izomasłowy t. 12.11.*6*
— (—)-jabłkowy 825
— L-jabłkowy t. 2.36
— jodowodorowy t. 1.2
— (+)-kamforosulfonowy, otrzymywanie 832
— —, zastosowanie do rozdzielania racematów 823, 831, 832
— kamforowy 823
— *β*-karboksyadypinowy t. 16.4
— 1-karboksy-2-hydroksybenzeno-4-sulfinowy t. 14.4.*10*
— krotonowy t. 5.4, t. 9.30.*12*

kwas maleinowy 855, t. 2.12
— malonoamonowy t. 10.14.*4*
— malonowy 245, 519, 533, 534, 554, t. 10.14.*2*
— merkaptooctowy t. 5.3.*4*, t. 5.8.*9*, t. 5.10.*8*
— metakrylowy t. 9.28.*3*
— metanowy p. mrówkowy
— *p*-metoksybenzoesowy t. 8.24.*8*, t. 9.27.*5*, t. 12.9.*13*
— 3,4-metylenodioksycynamonowy t. 10.14.*12*
— 3-(*p*-metylo)benzoiloakrylowy t. 6.3.*10*
— (2-metylocykloheksylotio)octowy t. 5.10.*11*
— 2-metylofenyloarsonowy t. 11.10.*14*
— 4-metylofenyloarsonowy t. 11.10.*8*
— 2-(5-metylofurano)karboksylowy t. 8.33.*5*
— 1-metylo-1-*n*-heptylooktano-1-karboksylowy t. 11.18.*8*
— 3-metylopentanowy, otrzymywanie 249
— 2-metylopropenowy t. 2.12
— migdałowy t. 16.4
— (—)-migdałowy t. 16.4
— (—)-migdałowy · (—)-efedryna t. 16.4
— mlekowy 474, t. 2.36
— —, enancjomery 822
— monoperoksyftalowy 274
— mrówkowy 266, 661, 677, t. 1.2, t. 2.11, t. 9.30.*1*
— nadbenzoesowy 274, 713
— nadmrówkowy 274
— nadoctowy 274
— naftaleno-1-karboksylowy t. 8.7.*4*, t. 8.24.*10*
— naftaleno-2-karboksylowy t. 11.23.*1*
— 1-naftalenosulfonowy t. 14.6.*17*
— 2-naftalenosulfonowy t. 14.6.*19*
— 1-naftylooctowy, otrzymywanie 640
— nikotynowy, pochodne 507
— *o*-nitrobenzenosulfonowy t. 14.6.*13*
— *m*-nitrobenzoesowy t. 11.23.*3*
— *p*-nitrobenzoęsowy t. 9.27.*3*, t. 13.4.5
— 2-nitrofenyloarsonowy t. 11.10.*10*
— 3-nitrofenyloarsonowy t. 11.10.*12*
— nitronowy 675
— 3-nitrozo-2-hydroksybenzoesowy 245
— octowy 25, 120, 245, 246, t. 9.30.*6*
— 2-oksopropanowy t. 2.18
— 9,12-oktadekadienowy t. 5.6.*5*
— 2,4,6-oktatrienowy t. 2.12
— oleinowy 266, t. 5.6.*1*
— pikrynowy 180, 194
— pimelinowy, otrzymywanie 668
— 2-pirolokarboksylowy 245
— podhalogenawy 270
— polifosforowy 635, 638, 640–642, t. 1.2
— 1,2,3-propanotrikarboksylowy t. 5.9.*8*
— propenowy t. 2.12
— propiolowy 265
kwas 1-propyloglutarowy t. 5.9.*4*
— salicylowy t. 9.9.*3*
— 2,3-seko-5α-cholestano-2,3-diowy 252
— siarkowy stężony 13, t. 1.2
— solny stężony 15
— sulfosalicylowy 815
— szczawiowy t. 9.30.*18*
— —, zastosowanie w procesie dehydratacji alkoholi i związków β-hydroksykarbonylowych 458
— tioglikolowy 196
— S-tiooctowy t. 5.10.*16*
— *p*-toluenosulfinowy t. 14.4.*6* t. 14.4.*8*, t. 14.4.*13*
— *o*-toluenosulfonowy t. 14.6.*9*,
— *p*-toluenosulfonowy 798, 800, 816, t. 14.6.*11*
— *p*-toluilowy t. 8.7.*6*, t. 11.23.*5*, t. 12.9.*4*
— 3,4,5-trihydroksybenzoesowy 119
— walerianowy t. 8.24.*2*
— winowy 823, t. 2.36
kwasowość alkoholi 460
— atomu wodoru w wiązaniu C—H 306
— — — — — N—H 544
— — — — — OH 460, 461
— fenoli 460
— związków organicznych 232–236, 726
— — —, klasyfikacja wg Pearsona 234, 235, 357, 692, t. 7.1
kwasy aminosulfonowe 175
— antrachinosulfonowe 338
— aromatyczne, otrzymywanie (identyfikacja węglowodorów) 178
— —, reakcja z nitrylami 636
— —, rozpad wiązania C—C 245
— arsonowe, otrzymywanie 551, 570, 572, t. 11.10
— aryloksyoctowe, otrzymywanie 369, t. 7.10
— α-chlorowcokarboksylowe, zastosowanie do syntez 369
— dikarboksylowe, otrzymywanie 252
— —, piroliza soli 246
— dinitrobenzoesowe, szybkość estryfikacji 226
— graniczne 357
— hydroksamowe 190
— karboksylowe, absorpcja UV 98–100, 118, 119, t. 2.11, t. 2.12
— —, częstości grupowe IR 82
— —, dekarboksylacja 245
— —, eliminacja wody 481
— —, otrzymywanie przez hydrolizę aldoksymów 654, t. 12.11
— —, — — — amidów 648, 649
— —, — — — (solwolizę) nitryli 634, 635
— —, — w procesie oksydatywnego rozrywania wiązania C—C 251
— —, — — przegrupowaniu Faworskiego 242
— —, — — reakcji ketonów z TosMIC 733

kwasy karboksylowe, otrzymywanie w procesie reakcji N-nitrozowania amidów pierwszorzędowych 547, 583, t. 11.18
— —, — — — Rittera 651
— —, — — syntezie Arndta-Eisterta 585, 587–589, t. 11.20
— —, — ze związków litoorganicznych 381, 386, t. 8.7
— —, — — — magnezoorganicznych 400, 409, t. 8.24
— —, — — — sodoorganicznych 391
— —, reakcja z alkoholami p. estryfikacja
— —, — — chlorkiem oksalilu 464, 465, 467, 469, t. 9.29
— —, — — — tionylu 464, 465, t. 9.27
— —, — — diazometanem 471, 474
— —, — — metylidami siarkowymi 726
— —, — — nitrylami 636
— —, — ze związkami fosforu 464, 466, 467, t. 9.28
— —, reakcje grupowe 186–188
— —, reaktywność wiązania węgiel–tlen 463, 464
— —, redukcja 500
— Lewisa 234, 354, 691, klasyfikacja t. 7.1
— — jako katalizatory w reakcji aromatycznego podstawienia elektrofilowego 308
— metylofenoksyetanowe, otrzymywanie t. 7.10
— miękkie 357, 692, 757, t. 7.1
— monohydroksyoktadekanowe, otrzymywanie 265
— naftalenodikarboksylowe, otrzymywanie pochodnych 303
— nukleinowe, budowa 745, 746
— —, synteza 746
— optycznie czynne, zastosowanie do rozdzielania zasad racemicznych 823
— sulfenowe 694, 695
— sulfinowe, budowa 697
— —, częstości grupowe IR 698
— —, otrzymywanie 698, 700–704, t. 14.4
— —, w procesie utleniania tioli 694, 695
— —, reakcje grupowe 196, 197
— —, rozpuszczalność 175
— sulfonowe, częstości grupowe IR 706
— —, otrzymywanie 338, 339, 705–707, t. 14.6
— —, reakcje grupowe 196, 197
— —, rozerwanie wiązania C—O 729
— — w procesie utleniania tioli 694, 695
— twarde 234, 357, t. 7.1
— węglowe 235

Laktamy, absorpcja UV 100
—, częstości grupowe IR 82
—, otrzymywanie z cyjanoketonów 652
laktony, absorpcja UV 100, 118, 119
—, częstości grupowe IR 82
lampy w reakcjach fotochemicznych 854
L-leucylo-L-alanina t. 15.14.*8*
leucyna 801
L-leucyna t. 2.36
—, chlorowodorek estru benzylowego t. 15.12
—, — — *tert*-butylowego t. 15.13
—, — — etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
—, — ftaloilowa t. 15.6
Z,D-leucyna t. 16.2, t. 16.3
Z-D-leucyna · (—)-efedryna t. 16.3
Z-D-leucyna · hydrat tyrozyny t. 16.2
Z-D,L-leucyna, rozdzielanie racematu 830, t. 16.2, t. 16.3
liczba falowa 68
ligroina t. 1.6
likopen t. 14.29.*10*
linia antystokesowska 93
— Stockesa 93
— ramanowska 93
lit 50
L-lizyna, ftaloilowanie 811
lizyny monochlorowodorek t. 12.12.*10*

Magneton Bohra 154
magnetyczny rezonans jądrowy 120–123
— — —, fosforowy 736, 737, t. 14.14
— — —, protonowy 123–147
— — —, węglowy 147–153
maleimid t. 2.12
malonian dietylu 185, 287, 306, 341, t. 5.9.5
malononitryl 529, 554, 581
D-mannit t. 2.36
mannopiranozy t. 2.36
masa cząsteczkowa, oznaczanie z widma masowego 161
— jonu 158, 159
— zredukowana 78
maślan 4-chlorobutylu t. 9.2.*6*
— etylu t. 8.21.*5*, t. 10.15.*9*
mechanizm reakcji, badania kinetyczne 215, 220, 229–231
1,8(10)-*p*-mentadien 296
1-*p*-menten 664, 665
(—)-mentol 705, 718, t. 14.4.*20*
metakrylan metylu t. 5.10.*5*
metakrylonitryl 287
metalacja 380, 381
metanadjodan sodowy 250, 251, 713
metanal p. aldehyd mrówkowy
metanol absolutny 25
—, absorpcja UV 120
—, — — w kompleksach CT t. 2.28
—, charakterystyka t. 1.5
—, reakcje z t. 5.8.*7*, t. 7.7, t. 9.19.*1*, t. 9.23.*1*

metanol w szeregu eluotropowym 57
metanolan litowy, otrzymywanie t. 9.26.*1*
— potasowy, otrzymywanie t. 9.26.*3*
L-metionina 722
—, chlorowodorek estru etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna butyloksykarbonylowa t. 15.2
—, — ftaloilowa t. 15.6
Z-D-metionina t. 16.3
Z-D-metionina · (—)-efedryna t. 16.3
Z-D,L-metionina, rozdzielanie racematu t. 16.3
(±)-metanosulfinian mentylu 716, t. 14.4.*25*
2,5-metano-2,3,4,5-tetrahydrobenzaldehyd t. 5.12.*12*
metoda aktywnych estrów, synteza peptydów 847
— alkoholanowa, otrzymywanie ylidów fosforowych 778
— azydkowa, synteza peptydów 840, 841
— Bischlera–Napieralskiego, synteza układu izochinolinowego 327, t. 6.5
— formamidowa, otrzymywanie aldehydów 322
— Gattermanna, otrzymywanie aldehydów 322
— — i Kocha, otrzymywanie aldehydów 322
— Hinsberga, ustalanie rzędowości amin 192
— ilościowego oznaczania tioli 694
— karbodiimidowa (DCC), przedłużanie łańcucha polifosforowego 747
— —, — peptydów 844, 845
— — z dodatkami, przedłużanie peptydów 846, 847
— Lemieux'ego–Johnsona, utlenianie alkenów 251
— — — von Rudolffa, utlenianie alkenów 251
— mieszanych bezwodników, synteza peptydów 842–844
Ohkumy, wykrywania amin trzeciorzędowych 194
— oznaczania liczby kwasowych atomów wodoru 397
— Schottena–Baumanna, benzoilowanie 373
— sodoamidowa, otrzymywanie ylidów fosforowych 778
— van Slyke'a, ilościowego oznaczania grup NH_2 546
— Williamsona, synteza eterów 359, 364, 365
metody chiralooptyczne 55, 166–173
— chromatograficzne 55, 66
— spektroskopowe, 55, 66–71
— ułatwiające interpretację widm PMR 139
p-metoksyacetofenon t. 10.10.*4*
2-metoksyanilina t. 11.1.*15*
4-metoksyanilina t. 11.4.*15*, t. 11.11.*5*, t. 13.5.*12*
metoksybenzen p. anizol
p-metoksybenzenosulfonamid t. 14.6.*34*
1-*p*-metoksybenzoilonaftalen t. 6.3.*6*
metoksybromowanie alkenów 272
1-metoksycyklododecen, otrzymywanie 436
4-metoksyfenylodiazoketon t. 11.19.*12*, t. 11.22.*4*
1-*p*-metoksyfenylo-3-fenylopropanol t. 9.25.*9*
3-*p*-metoksyfenylo-1-fenylopropanol t. 9.25.*7*
1-*p*-metoksyfenylo-3-fenylopropen t. 9.25.*10*
3-*p*-metoksyfenylo-1-fenylopropen t. 9.25.*8*
o-metoksyfenylohydrazon cykloheksanonu t. 6.6.*1*
2-metoksyfenylolit t. 8.4.*10*, t. 8.5.*2*
3-(4-metoksyfenylo)-1-(5-nitro-2-tienylo)-propen-1-on t. 10.9.*8*
3-(4-metoksyfenylo)-1-(4-pirydylo)propen-1-on t. 10.10.*22*
1-metoksy-1-metylocykloheksan t. 5.3.*9*
4-metoksy-β-metylo-β-nitrostyren t. 10.13.*18*
p-metoksynitrobenzen t. 13.2.*9*, t. 13.5.*11*
4-metoksy-β-nitrostyren t. 10.13.*19*
4-metoksypirydyna t. 13.6.*6*
2-metoksypropionian metylu t. 5.8.*8*
8-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol t. 6.6.*2*
2-metoksy-4,4,6-trimetylo-1,3-dioksan 143
24-metylenocholesterol t. 14.29.*3*
metylenocykloheksan, otrzymywanie 781
metylenotrifenylofosforan, otrzymywanie 779
metylid dimetylooksosulfoniowy 722, 724–727
— dimetylosulfoniowy 722, 724–726, 728
p-metyloacetofenon t. 10.10.*10*
metyloacetylooctan etylu t. 5.9.*9*
1-metyloakryloaldehyd t. 5.4
N-metyloamid kwasu mlekowego t. 9.31.*2*
metyloamina 149, 286, t. 2.10, t. 9.31.*1*
metyloaminy chlorowodorek 21
N-metylo-2-aminobenzanilid t. 11.13.*11*
3-metylo-4-aminofenol t. 11.25.*1*
N-metyloanilina t. 11.17.*1*, t. 11.30.*6*, t. 12.15.*10*
metylo-*p*-benzochinon t. 11.25.*2*
2-metylobenzoksazol t. 9.12.*5*
2-metylobenzotiazol t. 9.12.*10*
4-metylobifenyl t. 11.12.*14*
metylo-*bis*(2-cyjanoetylo)amina, otrzymywanie 286
1-metylo-2-bromocykloheptan, *cis* t. 5.10.*2*
3-metylobutanal t. 10.8.*5*
2-metylo-2-butanol t. 8.20.*12*, t. 8.21.*3*, t. 9.13.*3*
2-metylo-2-buten 229, t. 5.2.*5*, t. 5.5.*5*
3-metylo-1-buten 258, t. 6.7.*7*
3-metylo-3-buten-2-on t. 2.14
2-metylo-3-butyn-2-ol t. 8.14.*2*
2-metylobutyronitryl t. 12.1.*5*, t. 12.7.*9*
metylo-(2-cyjanoetylo)amina, otrzymywanie 286
2-metylocykloheksanon 539, t. 10.6.*8*
1-metylo-1-cykloheksen 292, t. 5.3.*8*, t. 5.10.*10*
1-metylo-1-cykloheptan t. 5.10
metylodifenylofosfina t. 14.21
2-metylo-3,4-dihydroizochinolina t. 6.5.*2*

N-metylo-5,6-dihydrofenantryd-6-on t. 11.13.*12*
2-metylo-4-(N,N-dimetylo)aminobenzaldehyd t. 6.4.*24*
2-metylo-2-etoksybutan t. 8.25.*12*
metyloetylobenzylofosfina t. 14.26
metyloetylofenylofosfina t. 14.26
6-metylofenantrydyna t. 6.5.*11*
2-metylofenol t. 7.8, t. 7.10
3-metylofenol t. 7.8, t. 7.10
4-metylofenol t. 7.8, t. 7.10
N-metylo-N-fenyloetylenodiamina t. 11.30.*7*
2-metylofenylolit t. 8.4.*4*
4-metylofenylolit t. 8.3.*8*, t. 8.7.*5*
1-(*p*-metylo)fenylo-3-metylobutanon t. 6.3.*14*
N-metyloformanilid 323, 324
N-metylo-3-formylokarbazol, otrzymywanie 324
metylofosfina 149
metylofosfonian difenylowy t. 14.17
— diizopropylowy t. 14.17
— metylowo-etylowy t. 14.17
2-metylo-3-heksanoimina t. 12.1.*3*
7-metylo-3-heptanol t. 8.20.*9*
1-metylo-1-*n*-heptylooktanokarbonoamid t. 11.18.*7*
α-metylo-β-hydroksy-β-(3-metylo-2-tienylo)propionian etylu t. 9.24.*5*
α-metylo-β-hydroksy-β-(2-tienylo)propionian etylu t. 9.24.*3*
metylojodek N-metyloindoliny t. 6.7.*9*
— 2-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny t. 6.7.*11*
N-metylokarbazol, formylowanie 323
—, otrzymywanie t. 11.13.*6*
metyloketony, kondensacja Claisena–Schmidta 524, t. 10.10
—, — krotonowa 523, t. 10.9
—, reakcje grupowe 184, 185
metylolit t. 8.2.*2*
metylomalonian dietylu, otrzymywanie 250
S-metylo-L-metionina 722
2-metylo-2-metoksyanilina t. 11.25.*7*
2-metylo-6-metoksy-*p*-benzochinon t. 11.25.*8*
α-metylo-β-(3-metylo-2-tienylo)akrylan etylu t. 9.24.*6*
metylomocznik 21
N-metylomorfina 841
N-metylomorfolina 843, 845, 848
1-metylonaftalen t. 12.14.*6*
β-metylo-β-nitrostyren t. 10.12.*7*, t. 10.13.*16*
β-metylo-4-nitrostyren t. 9.25.*6*
2-metylo-2-nitrozopropan t. 2.21
2-metylooksiran, reakcja z cyjanooctanem etylu 430, 431
2-metyloortomaślan trietylu t. 12.8.*8*
2-metylo-1,3-pentadien t. 14.10.*7*
2-metylo-2-pentanol t. 8.21.*6*
4-metylo-2-pentanon t. 12.17.*1*
4-metylo-3-penten-2-on t. 2.14
2-metylo-4-pentyn-2-ol t. 8.14.*4*
N-metylopiperydyna t. 12.19.*6*
N-metylo-2-pirolidon 31
3-metylo-2-N-pirolidynylocykloheksen t. 10.6.*9*
2-metylopirydyna, pK_a 233
—, reakcja z kationem diazoniowym 555
3-metylopirydyna t. 12.14.*12*
4-metylopirydyna t. 13.6.*4*
2-metylopropanol t. 9.10.*9*, t. 9.16.*7*, t. 9.22.*5*
2-metylo-2-propanolan potasowy t. 9.26.*8*
2-metylo-2-propanolan sodowy t. 9.26.*6*
2-metylo-1-propanotiol t. 7.4
2-metylopropen t. 5.3.1
p-metylopropiofenon t. 6.3.*13*
metylo-*n*-propyloamina t. 11.17.*11*
N-metylo-(1-propylo)benzyloamina t. 12.4.*3*
α-metylostyren t. 14.29.*7*
2-metylotetrahydrofuran t. 9.1.*3*
α-metylo-β-(tienylo)akrylan metylu t. 9.24.*4*
2-(3-metylo)tiofenokarboaldehyd t. 8.26.*5*
N-metylo-*o*-toluidyna t. 11.17.*3*
α-metylo-3-trifluorometylostyren t. 9.25.*2*
metylowinyloketon t. 6.7.*14*, t. 11.14.*2*
mezytylen t. 6.2.*15*, t. 12.5.*14*
miedziowy azotan, przygotowanie katalizatora 36
migracja atomu wodoru w jonie molekularnym 163
mieszanina diastereoizomerów, rozdzielanie 823
— diastereomerycznych sulfinianów, otrzymywanie 705
— — —, otrzymywanie optycznie czynnych sulfotlenków 716
— — —, rozdzielanie 705, 823
— racemiczna, rozdzielanie 823
mleczan cynkowy t. 2.36
— etylu, otrzymywanie 474
— metylu t. 2.36
moc kwasów 232, 233, 235
— zasad 232–235
molowy współczynnik absorpcji (ekstynkcji) 70
moment dipolowy, wpływ na intensywność pasma IR 78, 79, 93
— magnetyczny cząsteczki o niesparowanych spinach 154
— paramagnetyczny jonów lantanowców 144
N-monoalkiloaniliny, otrzymywanie 437
monochlorki kwasu węglowego (chloromrówczany) w syntezie peptydów 842
monoestry kwasu ftalowego, wykorzystanie do rozdzielania racematów 484
morfina 823
mrówczan cykloheksylu t. 9.30.*5*

mrówczan etylu 538, 539
multipletowe rozszczepienie pasma 126, 127

Nadchloran N-benzylidenopirolidyniowy t. 10.7.*12*
— N-2-butylidenopirolidyniowy t. 10.7.*5*
— N-cykloheksylidenomorfoliniowy t. 10.7.*8*
— estru *tert*-butylowego D,L-fenyloalaniny 819
— N-furfulidenopirolidyniowy t. 10.7.*10*
— N-izopropylidenopirolidyniowy t. 10.7.*3*
— morfoliniowy t. 10.7.*7*
— pirolidyniowy t. 10.7.*2*
nadchlorany drugorzędowych amin, otrzymywanie soli imoniowych 511
— estrów *tert*-butylowych aminokwasów, otrzymywanie 819
nadfiolet bliski 95, 100, 108
— próżniowy 95, 100, 103
nadtlenek benzoilu 291
— wodoru 272, 696, 712, 760, 761
nadtlenki organiczne 272
— —, redukcja przy użyciu fosfin 757, 758, t. 14.22
—, usuwanie z eterów 28–30
nadtlenokwasy, utlenianie alkenów 273–275
—, — amin 598
—, redukcja do kwasów t. 14.22
nadtony 79, 83, 84
naftacen t. 2.25
naftalen t. 2.25, t. 2.26, t. 5.11, t. 6.2.*23*, t. 6.3.*1*, t. 11.4.*28*
—, acetylowanie metodą Friedela–Craftsa 319
1-naftalenopropanol t. 8.23.*6*
2-naftalenopropanol t. 8.23.*4*
2-naftalenotiol t. 14.3.*11*
1,4-naftochinon t. 5.12.*2*
nafto-1-karboksyamid t. 12.5.*6*
1-naftol t. 9.35.*7*, t. 14.32
2-naftol t. 6.4.*13*, t. 7.11, t. 9.35.*9*
1-naftonitryl t. 12.5.*5*, t. 12.10.*14*
1-naftyloacetamid, otrzymywanie 639
1-naftyloacetonitryl 639
1-naftyloamina t. 8.29.*7*, t. 9.5.*7*, t. 11.4.*27*, t. 13.5.*4*
2-naftyloamina t. 11.2.*10*, t. 11.23.*2*
1-naftylochlorometan t. 14.17
1-naftylodiazoketon t. 11.19.*8*, t. 11.21.*7*
1-(2-naftylo)heksanon t. 6.3.*2*
1-naftylolit t. 8.4.*8*, t. 8.7.*3*
2-naftylolit t. 8.4.*6*
1-naftylometanofosfonian dietylu t. 14.17
1-(2-naftylo)oktanon t. 6.3.*3*
α-naftylouretany jako pochodne krystaliczne alkoholi 181
nakładanie się orbitali w wiązaniach podwójnych 690
— — — — reakcji Dielsa–Aldera 299
natężenie promieniowania, bilans 91, 92
— —, osłabienie na skutek absorpcji 91, 92
— —, — — — rozproszenia 91, 92
neotiobinufarydyna 165
nikiel Raneya W-2, otrzymywanie 34
— —, zastosowanie w redukcji nitryli 660, 661
— —, — — wysokociśnieniowym uwodornieniu katalitycznym 677
nikotynoamid, otrzymywanie 650
nitreny, przegrupowanie wewnątrzcząsteczkowe 543, 626
—, wytwarzanie fotochemiczne 854
2-nitroacetanilid t. 11.12.*17*
3-nitroacetanilid t. 11.12.*19*
3-nitroacetofenon t. 13.4.*3*
nitroalkany, absorpcja UV 106, 107
—, otrzymywanie 358, 359, 363, t. 7.6
— w kondensacji Knoevenagela 528, 533, t. 10.12, t. 10.13
nitroaminy, tworzenie 370
m-nitroanilina t. 11.4.*11*, t. 11.5.*5*, t. 11.6.*15*, t. 11.9.*7*, t. 11.10.*11*, t. 11.23.*4*, t. 13.2.*11*
o-nitroanilina t. 11.5.*15*, t. 11.7.*1*, t. 11.10.*9*, t. 11.11.*1*, t. 11.12.*3*
p-nitroanilina t. 11.5.*17*, t. 11.6.*11*, t. 11.7.*3*, t. 11.8.*11*, t. 11.11.*3*, t. 11.12.*5*, t. 11.14.*4*, t. 11.16.*4*, t. 13.3.*5*
4-nitroanizol t. 11.11.*6*
nitrobenzen, kierunek podstawienia elektrofilowego 309, t. 6.1
—, otrzymywanie t. 11.4.*12*
4-nitrobenzenoazomalononitryl, otrzymywanie 579, 581
p-nitrobenzoesan etylu t. 13.5.*5*
m-nitrobenzonitryl t. 12.10.*10*
o-nitrobenzonitryl t. 12.10.*8*
p-nitrobenzonitryl t. 12.10.*12*
α-(α-nitrobenzylo)-2-chinolilometanol t. 10.12.*24*
α-(α-nitrobenzylo)-2-pirydylometanol t. 10.12.*20*
α-(α-nitrobenzylo)-3-pirydylometanol t. 10.12.*22*
2-nitrobifenyl 684, t. 11.12.*4*, t. 11.12.*18*
3-nitrobifenyl t. 11.12.*20*
4-nitrobifenyl t. 11.12.*6*
1-nitrobutan t. 7.6
m-nitrochlorobenzen t. 11.5.*6*
o-nitrochlorobenzen t. 11.5.*16*
p-nitrochlorobenzen t. 11.5.*18*
nitrochlorobenzeny, zastosowanie do syntez 370
3-nitrocynamonian metylu t. 10.14.*10*
N-nitrodimetyloamina t. 2.21
nitroetan t. 2.21, t. 10.12.*2*, t. 10.13.*15*
N-nitroetyloamina t. 2.21
m-nitrofenol t. 13.3.*1*

o-nitrofenol t. 9.35.*3*, t. 13.2.*7*
p-nitrofenol t. 9.35.*5*, t. 13.4.*1*
nitrofenole, tworzenie 370
1-(4-nitrofenylo)-2-chlorobutan-3-on t. 11.14.*5*
m-nitrofenylohydrazon etylometyloketonu t. 6.6.*9*
p-nitrofenylohydrazon etylometyloketonu t. 6.6.*5*
p-nitrofenylohydrazon metylopropyloketonu t. 6.6.*3*
1-*p*-nitrofenylopropanol t. 9.34.*5*
nitroformazyl 554
1-nitroheksan t. 7.6
nitrohydrazyny, tworzenie 370
nitrokumeny, *o*-, *p*-, otrzymywanie 336
nitrometan, absorpcja UV t. 2.21
—, addycja do benzylidenoaniliny 627, 633
—, otrzymywanie 248
—, protony uśrednione w czasie 125
—, tworzenie hydroksyloaminy 593
—, w kondensacji Knoevenagela t. 10.13.*13*
1-nitronaftalen t. 13.2.*5*, t. 13.5.*3*
2-nitronaftalen t. 11.4.*26*, t. 11.11.*10*
2-nitro-1-naftyloamina t. 11.4.*25*
8-nitro-2-naftyloamina t. 11.11.*13*
1-nitrooktan t. 7.6
1-nitro-1,3-pentadien t. 2.21
1-nitropropan t. 10.12.*4*, t. 13.4.*7*
2-nitropropan t. 7.6
nitroprusydek sodowy 174
β-nitrostyren t. 10.13.*14*
β-(5-nitro-2-tienylo)akroleina, selektywna redukcja grupy karbonylowej 500, 501
p-nitrotoluen t. 13.2.*3*
nitrowanie halogenków alkilowych azotynami metali 358, 359, 363, t. 7.6
— węglowodorów aromatycznych 178
— związków aromatycznych, mechanizm reakcji 218, 219, 334, 335
— — —, efekt podstawnika 219, 335
— — —, stosunek izomerów w produktach reakcji 335
— — —, szybkość reakcji 219
N-nitrozoamidy, absorpcja UV 108
—, tworzenie 547
N-nitrozoaminy, absorpcja UV 108
—, powstawanie w reakcji nitrozowania, identyfikacja amin drugorzędowych 192, 546
— otrzymywanie 581, t. 11.17
—, — niesymetrycznie podstawionych hydrazyn 581
N-nitrozodictyloamina t. 11.17.*8*
N-nitrozodimetyloamina t. 2.21, t. 11.17.*10*
p-nitrozo-N,N-dimetyloanilina 676, t. 13.3.*9*
o-nitrozofenol, otrzymywanie 247
nitrozometan t. 2.21
N-nitrozometyloanilina t. 11.17.*2*
N-nitrozometylomocznik, otrzymywanie 21
N-nitrozometylo-*n*-propyloamina t. 11.17.*12*
N-nitrozo-N-metylo-*o*-toluidyna t. 11.17.*4*
N-nitrozopiperydyna t. 11.17.*6*
C-nitrozopochodne amin aromatycznych 546
C-nitrozowanie związków alifatycznych 340
N-nitrozowanie N-acetyloamin 552, 573, 575
— amidów 547, 582, 583
— amin i amidów, mechanizm 545
— — drugorzędowych 546
— — pierwszorzędowych 546–548
— w układzie z aktywną grupą metylenową 547
C-nitrozowe związki, absorpcja UV 107, 108
— —, reakcja ze związkami zawierającymi aktywne ugrupowanie metylenowe 675, 676
— —, redukcja 676, 677, t. 13.3.*9*
nitryle (cyjanki), absorpcja IR (wiązanie C≡N) t. 2.3
—, — UV 103
—, addycja 622–624
—, alkoholiza, otrzymywanie estrów 635, 642, t. 12.6
—, —, — ortoestrów 636, 644, t. 12.8
—, hydroliza kwasowa 195, 634–636
—, — —, otrzymywanie amidów 640, t. 12.5
—, — —, — chlorowodorków iminoestrów etylowych 643, t. 12.7
—, — zasadowa 195, 648, 649
—, hydrogenoliza wiązania C≡N 664, t. 12.14
—, otrzymywanie 357, 360, 568, 645, 654, 732, 733, t. 7.2, t. 11.8, t. 12.9, t. 12.10
—, polimeryzacja 636, 637
—, reakcje grupowe 195, 196
—, — z czynnikami elektrofilowymi (reakcja Rittera) 651
—, — ze związkami Grignarda, mechanizm 624, 625
—, — — — —, otrzymywanie amin 629
—, — — — —, otrzymywanie fenyloalkiloketonów 630
—, — — — —, wykorzystanie do syntez 624, 625
—, redukcja chlorkiem cynawym 659, 660, 667
—, — glinowodorkiem litowym 658, 659, 664, t. 12.15
—, — katalityczna 657, 658, 661, 662, t. 12.12, t. 12.13
—, — sodem 659, 667, t. 12.16
N-nonyloamina, otrzymywanie 596
2-norbornanon 733
A-norcholest-5-en-3-on, otrzymywanie 246
nośnik 65
nujol (olej parafinowy), absorpcja IR 91

nukleofilowa reaktywność 234
nukleofilowość amin 543
nukleofilowość, szereg reaktywności w reakcji S_N2 354

Octan amidu L-fenyloalanyloglicyny t. 15.3.*8*
— benzylu t. 9.34.*4*
— 3-bromofenylu t. 11.3.*2*
— *n*-butylu t. 10.15.*5*
— *tert*-butylu 819, t. 5.3.*10*
— 4-chlorobutylu t. 9.2.*2*
— cholesterylu t. 5.6.*9*
— cykloheksylu t. 9.30.*8*, t. 9.34.*2*
— cyklopentylu t. 9.30.*7*
— 1,2-dibromoetylu t. 5.4
— α-epoksycholesterylu t. 5.6.*11*
— β-epoksychoresterylu t. 5.6.*10*
— etylu, absorpcja UV t. 2.11
— —, estryfikacja kwasów dinitrobenzoesowych 226
— —, hydroliza, kinetyka 228
— —, kondensacja Claisena t. 10.15.*1*
— —, — — mieszana t. 10.16.*2*
— —, oczyszczanie 31
— —, reakcja z bromkiem etylomagnezowym t. 8.21.*8*
— —, w szeregu eluotropowym 57
— fenylu t. 9.35.*2*
— 1-naftylu t. 9.35.*8*
— 2-naftylu t. 9.35.*10*
— 1-*p*-nitrofenylopropylu t. 9.34.*6*
— *o*-nitrofenylu t. 9.35.*4*
— *p*-nitrofenylu t. 9.35.*6*
— tetrabutyloamoniowy 731
— winylu t. 5.4
octany, otrzymywanie 484, t. 9.34
— alkilowe, samokondensacja 535, t. 10.15
— fenoli, otrzymywanie 485, t. 9.35
odalkilowanie amidów (reakcja von Brauna) 611–613
odaminowanie 550
— czwartorzędowych soli amoniowych 603, 604
odbenzylowanie czwartorzędowych soli amoniowych 603, 604, t. 11.27
— pirofoforanów, anionowe 746
— —, selektywne 749, 751
odblokowanie grup estrowych w estrach kwasów fosfonowego i fosforowego 746
— — — w syntezie kwasów ADP i ATP 747
odczynnik Dragendorffa 194
— Lucasa 180
— Milasa 275
odczynniki chemiczne, nomenklatura stopni czystości 9
odczynniki Hornera 777
— przesunięcia chemicznego 144, 147
— Wittiga (alkalidenotrifenylofosforany) 771–773
odmetylowanie czwartorzędowych soli amoniowych 603–606
odsłanianie jądra 130
odsprzęganie spinów 140–142, 150–152
okres półtrwania jonu 157
oksazol t. 2.27
oksazolony, tworzenie z aminokwasu acylującego 838, 839
oksiran t. 2.10
oksirany (epitlenki, epoksydy), otrzymywanie w reakcjach alkenów z NBS 270, 272
—, — — — utleniania alkenów 273, 274
—, — — — z metylidami siarkowymi (sterospecyficznie) 725
—, otwarcie pierścienia 400, 428–430, t. 9.4
—, przegrupowanie 239–241
—, reakcja z aminami alifatycznymi 433, t. 9.6
—, — — — aromatycznymi 432, t. 9.5
—, — — cyjanooctanem etylu 430, 431
—, — ze związkami Grignarda 400
2-okso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydrochinolina, otrzymywanie 653
cis-3-okso-2,3,4,5,5a,6,7,11b-oktahydro-1H-nafto-(1,2c)azepina, otrzymywanie 648
3-oksopimelinian etylu 668
2-oksopropanal t. 2.18
2-okso-1,2,3,4-tetrahydroazyny 652
oksym 2-acetylofuranu t. 10.5.*2*
— aldehydu benzoesowego, (*Z*) t. 12.11.*11*
— — cynamonowego t. 12.11.*9*
— — 2,2-dimetylopropionowego t. 12.11.*7*
— — izomaslowego t. 12.11.*5*
— — octowego t. 2.15
— butylo-2-furyloketonu t. 10.5.*6*
— fenyloacetaldehydu t. 12.11.*1*
— furyloaldehydu (*E*), (*Z*), otrzymywanie 506, 508, 509
— 2-furylopropyloketonu t. 10.5.*4*
— heptanalu t. 12.11.*3*, t. 12.16.*5*
— ketonu fenylowo-2-pirydylometylowego 647
— *cis*-3-okso-1,2,3,4,4a,9,10,10a-oktahydrofenantrenu 648
— propanonu t. 2.15
oksymy, absorpcja UV 105, t. 2.15
— alkilofuryloketonów, otrzymywanie 507, 508, t. 10.5
—, budowa 621
—, częstości drgań rozciągających 622
—, powstawanie w procesie izomeryzacji związków nitrozowych 675

oksymy, powstawanie w reakcji związków karbonylowych z hydroksyloaminą 505, 506
—, przegrupowanie Beckmanna 505, 637, 638
—, przekształcenie w amidy 638
—, — — nitryle (przegrupowanie Beckmanna drugiego rodzaju) 639
—, — — — w reakcji eliminacji 654, t. 12.10
—, — — kwasy karboksylowe 654, t. 12.11
—, reakcja z metylidami siarkowymi 726
—, — ze związkami Grignarda 626
—, redukcja glinowodorkiem litowym 664, t. 12.15
—, — katalityczna 658
—, — sodem 667, t. 12.16
—, zasadowość atomu azotu 623
—, zastosowanie do syntez 505
oksynukleozydy, otrzymywanie stereoizomerów 730
oktadecylobenzen t. 8.13.*6*
oktadekanoamid 856, 857
oktametyleno-*bis*-diazoketon, 587, 588, t. 11.19.*4*, t. 11.20.*1*, t. 11.21.*3*
n-oktan t. 8.12.*4*
oktanoamid t. 7.12
1-oktanol t. 9.20.*5*
2-oktanol t. 8.20.*3*
(—)-oktanol drugorzędowy 705
oktanotiol t. 5.7.*8*, t. 7.4
2-(oktanotio)propanonitryl t. 5.7.*9*
2,4,6-oktatriin t. 2.9
N-oktyloamid kwasu mlekowego t. 9.31.*10*
oktyloamina t. 9.31.*9*
oktylosód t. 8.9.*8*
oleum 338, t. 1.2
orbitale antywiążące 95, 96
— *d* 220, 688, 689, 762
— niewiążące 95, 96
— *p* 688, 689
— wiążące 95, 96
ortochlorooctan trietylu t. 12.8.*2*
ortoestry, otrzymywanie 635, 636, 644, 645, t. 12.8
—, reakcje z aminofenolem t. 9.12
—, — — aminotiofenolem t. 9.12
—, — ze związkami Grignarda 437, t. 8.15
—, transestryfikacja 437
—, warunki rozpadu 436, 437
—, zastosowanie do syntez 437
ortomrówczan tributylu t. 9.10.*8*
— trietylu, estryfikacja aromatycznych kwasów karboksylowych 438
— —, transestryfikacja 438, 439
— —, udział w syntezach t. 9.11, t. 9.12
— triizobutylu t. 9.10.*10*
— trimetylu t. 9.11.*2*
— tripentylu 9.10.*12*
ortomrówczan tripropylu t. 9.10.*4*
— *tris*(2-chloroetylu) t. 9.10.*2*
— *tris*(2-chloropropylu) t. 9.10.*6*
ortomrówczany, otrzymywanie 438, 439, t. 9.10
—, reakcja z aminami aromatycznymi 440, t. 9.11
ortooctan trietylu t. 9.12.*4*, t. 12.8.*4*
ortopropionian trietylu t. 9.12.*6*, t. 12.8.*6*
oscylacyjna liczba kwantowa 79
oscylator 78, 79
otwarcie pierścienia azirydyny 610, 611
— — dysrotacyjne 720
— — epoksydowego 400, 428–430
— — episulfidu 757
ozon 18
ozonek 1,2-dimetylo-1-cyklopentenu 758
ozonizator 18
ozonki, redukcja 756–758

Palladawy chlorek, przygotowanie katalizatora 35, 36
papaina, zastosowanie do rozdzielania racematu 833
pasma absorpcji UV 95–112
— E_1, E_2, *B* 109, 110
— gorące 79
— kombinacyjne 79, 83, 84
— zdegenerowane 78
pasmo amidowe 81, 545
— główne 159, 545
— izotopowe 159, 161
— jonów metastabilnych 157, 159
— *K* 101
— macierzyste 161
— molekularne 159
— *R* 100, 101
— rezonansowe 129
paramagnetyczne substancje 154
— —, zastosowanie w spektroskopii NMR 144–147
paramagnetyczny rezonans elektronowy 71, 120, 153–155, 225, t. 2.1, t. 2.2
parametry spektralne 130, 149
penta-O-acetyloaldehydo-D-glukoza, zabezpieczanie i uwalnianie grupy aldehydowej 795, 796
pentacen t. 2.25
pentadien t. 2.22, t. 2.29
(*E*)-2,4-pentadien 720, t. 14.10.*3*
pentaerytrytol, synteza 515
pentan t. 1.6
pentanal t. 7.9
2,4-pentanodion 106, t. 2.19
1-pentanol t. 7.7, t. 9.10.*11*, t. 9.14.*9*, t. 9.19.*11*
2-pentanol t. 12.6.*11*
3-pentanon p. keton dietylowy
pentanonitryl t. 12.3.*5*, t. 12.16.*1*

1-pentanotiol t. 7.4
1-penten t. 6.7.*6*
3-penten-2-on t. 2.14
n-pentyloamina, otrzymywanie 596, t. 12.16.*2*
1-pentylobenzyloamina t. 12.2.*6*
p-tert-pentylofenol t. 6.2.*10*
n-pentylolit t. 8.2.*10*
n-pentylosód t. 8.9.*6*
1-pentyn t. 8.10.*1*
1-pentynosód t. 8.10.*2*
peptyd chroniony 843, 844, 849, 850
peptydy, otrzymywanie p. synteza peptydów
—, właściwości fizyczne 28 związków t. 17.1
piasek potasowy 50
— sodowy 50, 392, 538
pierwiastki trzeciego okresu, cechy atomów 688
pięciowiązalne atomy, budowa cząsteczki 689
pikryniany alkiloizotiomoczników 179
— amin, otrzymywanie 194
piperazyny pochodne, synteza 282
piperonal t. 10.14.*11*
piperyd kwasu mlekowego t. 9.31.*8*
piperydeiny pochodne, synteza 280
piperydyna pK_a 233
—, zastosowanie w syntezach t. 5.8.*11*, t. 9.31.*7*, t. 10.6.*13*, t. 11.17.*5*, t. 12.18.*11*, t. 12.19.*5*
β-N-piperydynokrotonian etylu t. 10.6.*14*
pirazol t. 2.27
pirazyna t. 2.26
pirofosforan tetrabenzylu, otrzymywanie 749
— —, zastosowanie w syntezie amidów kwasu fosforowego 748
— tetrafenylu 748
pirofosforany 746, 747
pirol, absorpcja IR 84
—, — UV t. 2.27
—, ^{13}C NMR 150
— jako dien t. 5.11
—, synteza pochodnych 245, 280, 303, 341
2-pirolidon, synteza pochodnych 726
3-pirolidon, synteza pochodnych 283
pirolidyna, otrzymywanie enamin 509, t. 10.6.*2*
1-N-pirolidynylocykloheksen t. 10.6.*5*
1-N-pirolidynylocyklookten t. 10.6.*7*
1-N-pirolidynylocyklopenten t. 10.6.*3*
piroliza 162
— bezwodników 246
— 1,1-ditlenku 2-metylo-2,5-dihydrotiofenu 720
— estrów 345, 477
— ksantogenianów 477
— soli kwasów karboksylowych 246
— sulfonów 694
— N-tlenków amin 345, 348, 349
piroliza wodorotlenków amoniowych 349
pirydazyna t. 2.26
pirydony, synteza pochodnych 283
2-pirydyloacetanilid, otrzymywanie 647
3-pirydyloacetonitryl 12.14.*7*
2-(3-pirydylo)akrylonitryl t. 12.14.*9*
α-(2-pirydylo)cynamonian etylu t. 10.12.*10*
α-(4-pirydylo)cynamonian etylu t. 10.12.*14*
3-pirydylometylolit t. 8.6.*7*, t. 8.6.*10*
2-pirydylooctan etylu t. 10.12.*9*
4-pirydylooctan etylu t. 10.12.*13*
3-(2-pirydylo)-2-propanol t. 8.6.*9*
pirydyna, absorpcja IR 84
—, — UV t. 2.26
—, ^{13}C NMR 150
—, odwadnianie 32
—, pK_a 233
—, reakcja z alkilo- (arylo)litem 379, 380, 388, t. 8.8
—, — ze związkami chlorowcowymi 179
—, synteza pochodnych 303
pirymidyna t. 2.26
platyny chlorek, przygotowanie katalizatora 35
płytka chromatograficzna 59
pK_a amidów, amin aromatycznych, amoniaku 544
— imidów 545
— sulfonów 731
—, zależność od budowy związku 232, 233, 543, 544
pochodne krystaliczne, otrzymywanie 176–197
podbromin etylu t. 2.10
podchloryn etylu t. 2.10
podstawienie aromatyczne elektrofilowe, diagram reakcji 216, 218
— — —, efekt kinetyczny 230
— — —, — podstawnika 219, 308, 309
— — —, kierunek podstawienia 308, 309, t. 6.1
— — —, mechanizm reakcji 218, 219
— — —, — — z udziałem katalizatora 308
— elektrofilowe wewnątrzcząsteczkowe 331
— nukleofilowe w reakcji alkoholi z chlorkiem tionylu 451, 452
— — w ujęciu teorii twardych i miękkich zasad i kwasów 234, 356, 357
— — S_Ni, diagram reakcji 218
— — —, efekt rozpuszczalnika 354
— — —, — stereochemiczny 354, 429, 430, 443
— — —, kationu diazoniowego 222, 548, 549, 551
— — —, kinetyka 229, 230, 354, 443
— — —, mechanizm 229, 230, 354
— — —, przegrupowanie kationów 229, 355, 443, 444
— — —, reaktywność halogenków 355

podstawienie nukleofilowe S_N1 w alkoholach trzeciorzędowych 443
— — — — oksiranach 428, 429
— — S_N2, aktywność grup opuszczających 729
— — — anionem ftalimidkowym 613
— — —, diagram reakcji 220
— — —, efekt rozpuszczalnika 354
— — —, — stereochemiczny 354
— — —, kinetyka 220, 224, 354, 443
— — —, mechanizm 220, 354
— — —, w alkoholach pierwszo- i drugorzędowych 443
— — —, — oksiranach 428, 429
— — —, — reakcji alkoholu z chlorkiem tionylu 452
— — —, — — alkilowania i odbenzylowania soli amoniowych 603, 604
— — —, — — Wurtza 389
— — na atomie fosforu 757
— — — — siarki 691
— — S_N2', 355
— — S_Ni, S_Ni', 451
— — w związkach karbonylowych 492
podwójny rezonans jądrowo-jądrowy (INDOR) 143, 144
polarymetr 166
polarymetria 166–168
polaryzator 166
polaryzowalność atomów 94, 95
pole elektryczne wewnątrzcząsteczkowe, wpływ na stałą przesłaniania 122
poliałkilowanie węglowodorów aromatycznych, ograniczenia 310
— — —, rozdzielanie izomerów 312
poliamidy do chromatografii t. 1.15
polieny, UV 97, t. 2.9
poliiny, UV 97, t. 2.9
polimery organiczne jako adsorbenty 43
postulat Hammonda 216
poszerzenie pasma 133, 144
— — protonu NH 133, 545
potas 50
potasowy bromek w analizie IR 91
potencjał jonizacji 156, 157
— pojawiania się jonu 157
powiększenie pierścienia, przegrupowanie anionu 607
powinowactwo podstawnika do elektrody 764
poziom energetyczny 67, 92, 93
— — elektronów 67, 96
— — jądra 121
— oscylacyjny 67, 78, 79, 93, 95
— pobudzony 93
— rotacyjny 67
prawo Beera 69, 70
— fotochemii (Grotthussa–Drapera) 854
— podziału (Nernsta) 56
— spektroskopii, pierwsze 68
— — drugie 69
— — trzecie 71
prawdopodobieństwo syntezy 864
— wystąpienia reakcji ubocznych 865
prąd pierścieniowy, wpływ na stałą przesłaniania 132
produkt pośredni 216, 219
projektowanie syntezy organicznej 860–867
L-prolilоglicyna t. *15.3.10*
L-prolilo-L-leucyna t. 15.14.*4*
D,L-prolina, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
L-prolina, chlorowodorek estru *tert*-butylowego t. 15.13
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
—, — *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
Z-D-prolina t. 16.2
Z-D-prolina · hydrazyd tyrozyny t. 16.2
Z-D,L-prolina, rozdzielanie racematu t. 16.2
promień krzywizny toru 157
propanal t. 10.8.*1*
propanolan sodowy t. 9.26.*5*
1,1,2,3-propanotetrakarboksylan etylu t. 5.9.*7*
1-propanotiol 295, t. 7.4, t. 14.3.*3*
2-propanotiol t. 7.4, t. 14.3.*9*
α-propinylopropionian etylu t. 10.15.*8*
propiofenon t. 10.13.*10*, t. 12.3.*4*
propionamid t. 2.11
propionian 1-butylu t. 12.6.*9*
— 4-chlorobutylu t. 9.2.*4*
— etylu t. 8.21.*2*, t. 10.15.*7*, t. 10.16.*6*
— metylu t. 10.16.*9*
propionitryl t. 12.2.*1*, t. 12.2.*7*, t. 12.3.*3*, t. 12.6.*7*, t. 12.7.*5*
N-propionylo-2-fenyloanilina t. 6.5.*8*
propoksybenzen t. 7.8
propyloamina t. 13.4.*8*
propylobenzen t. 8.13.*3*
N-propylobenzhydryloamina t. 12.4.*9*
1-propylobutyloamina t. 12.17.*4*
propylofenylobenzylofosfina t. 14.26
n-propyloizopropyloamina t. 12.18.*3*
n-propylolit t. 8.1.*4*, t. 8.2.*4*
propylomalonian dietylu t. 5.9.*1*
3-propylopirydyna t. 12.14.*10*
n-propylosód t. 8.9.*2*
propyn t. 2.8
protony nierównoważne 124, 129
— równoważne 124, 129

próba Beilsteina 174
— Fehlinga 184
— hydroksamowa 195
— izonitrylowa 191, 193, 600
— jodoformowa 185
— Lucasa 180
— Tollensa 184
przegrupowanie amidów 593, 597, t. 11.24
— Arbuzowa p. reakcja
— Beckmanna 505, 593, 637, 638
— — drugiego rodzaju 639
— benzilowe 241, 242
— Curtiusa p. reakcja
— czterocentrowe O-acylo-N,N'-dicykloheksyloizomocznika 845
— Faworskiego 242
— McLaferty'ego 162
— Pearsona 638
— pinakolinowe 238, 239
— retro-pinakolinowe (Wagnera–Meerweina) 239
— Schmidta 638
— Sommeleta 607, 610, t. 11.29
— Stevensa 602, 607, 609, t. 11.28
— Theilackera 638
— Wolffa 585
przejście absorpcyjne 67, 69, 70, 78
— elektronowe 96
— oscylacyjne 67
— rotacyjne 67
przekształcenie Fouriera 74, 75, 76
przeniesienie jonu wodorkowego w aldehydach 307
przesunięcie batochromowe 96–98, 100, 106, 108, 115
— chemiczne ^{13}C 148, 149, 150
— — protonów 123, 124, 130, t. 2.32
— hipsochromowe 97, 101, 107, 108
— ramanowskie 93
— wzbudzone 144
przyłączenie nukleofilowe p. addycja

Racemat 823
racemizacja soli oniowych 699, 722
— w reakcji estryfikacji 470
— — — S_N1 354, 429, 430, 443
— w syntezie peptydów 801, 837, 838, 840, 845–847
reakcja Arbuzowa, mechanizm 739, 740
— —, otrzymywanie estrów alkilofosfonowych 742, 743
— —, — halogenków alkilowych 454, 739, 740, 743–745
— Barta 551
— Bischlera–Napieralskiego 309
— von Brauna 611–613
reakcja Cannizzaro 307, 515
— Cope'a 345, 598, 675
— Curtiusa 593, 637, 840, 841
— Cziczibabina 310, 380
— Czugajewa 345
— degradacji Hofmanna (eliminacji) 307, 344–348, 675
— Demjanowa 546
— diazowania, mechanizm 546
— —, warunki prowadzenia 547, 548
— Dielsa–Aldera 298, 299, 302, 303, t. 5.11, t. 5.12
— dozwolona fotochemicznie 853
— Duffa 323, 326, 327
— Eschweilera–Clarke'a 661
— Finkelsteina 359
— Fischera, mechanizm 330, 331
— —, warunki prowadzenia 332–334, t. 6.6
— fosfonioetylowania 763
— Friedela–Craftsa, czynniki acylujące 319
— —, — alkilujące 310, 311
— —, efekt podstawnika 310, 311, 319
— —, katalizatory 310, 311, 319
— —, warunki prowadzenia acylowania 319–322, t. 6.3
— —, — — alkilowania 312, 313, t. 6.2
— — węglowodorów aromatycznych, reakcja grupowa 177, 178
— — w planowaniu syntezy acetylofuranów 862
— Gomberga–Bachmanna 552
— hydroborowania 18
— izonitrylowa p. próba
— Jappa–Klingemanna 332, 554
— Liebermanna 192
— Leucarta–Wallacha 661
— Lossena 593, 597
— Meerweina 553, 576, 578, t. 11.14
— Meerweina–Pondorfa–Verleya (redukacja) 397, 498, 501, t. 10.3
— Michaela 236, 278, 281, 286, 287, 518, 653, t. 5.9
— Passeriniego 653
— Picteta–Spenglera 327
— Pinnera 636
— podbrominowa Hofmanna 592, 593, 595, 637
— podstawienia izotopowego 139
— Pomerantza–Fritscha 327
— Reformatskiego 410–414
— retro-Michaela 243
— Rittera 651
— Sandmeyera, mechanizm 550, 551
— —, otrzymywanie bromków arylowych 566, 567, t. 11.6
— —, — chlorków arylowych 564, t. 11.5
— —, — cyjanków arylowych 568, 569, t. 118

reakcja Sandmeyera, otrzymywanie jodków arylowych 567, t. 11.7
— —, — kwasów sulfinowych aromatycznych 698
— Sandmeyera–Gattermanna 552
— Schiemanna 551
— Sommeleta 359, 366
— sprzęgania przy atomie azotu 555
— — — — węgla, ze związkami alifatycznymi 554
— — — — —, — — aromatycznymi 553
— Stephena 659, 660, 667
— Thorpego 628
— Thorpego–Zieglera 627, 628, 633
— Tiffeneau 239, 546
— Vilsmeiera 307, 322–324
— Wittiga, aparatura 779
— —, mechanizm 771, 773, 774
— —, produkty t. 14.29, t. 14.30
— —, stereochemia 774–776
— —, substraty 765, 772, 773
— —, warunki prowadzenia 777, 778, t. 14.28
— Wolffa–Kiżnera 660
— Wurtza 390
— — z halogenkami alkilowymi 393, t. 8.12
— —, — — arylowymi 394, t. 8.13
reakcje asymetryczne 869
— autokatalityczne 483
— cheletropowe 718–720
— cykloaddycji 298, 623
— dysocjatywne 354, 470
— elektrocykliczne 853
— fotochemiczne 851–854
— fotosensybilizowane 854
— grupowe 176–197
— heterolityczne 693
— homolityczne 693
— izochroniczne 354
— kondensacji 512–540
— retro-dienowe, (retro-Dielsa–Aldera) 245, 299
— selektywne 868, 869
— utleniania i redukcji, fotochemiczne 853
— wielocentrowe 298
reaktywność czwartorzędowego kationu amoniowego 602
— czwartorzędowych soli fosfoniowych 762
— nukleofilowa i elektrofilowa związków siarko- i fosforoorganicznych t. 14.2
— — w reakcji rozerwania wiązania S—S 691
— w stanie wzbudzonym 853, 854
redukcja aldehydów 498, 501
— alkoholi 374
— aryloalkilolarbinoli 375
— Bircha 425
— chlorków sulfonylowych 698, 700, 701
redukcja chloronitrobenzenów 678
— czwartorzędowych soli amoniowych 602, 603
— — — fosfoniowych 768, 769
— N,N-dipodstawionych amidów 500
— Emdego 602
— estrów kwasów karboksylowych 498
— grupy karboksylowej, selektywna 868, 869
— hydrazonów 660
— jodków alkilowych 374, 375
— katalityczna p. uwodornienie
— ketonów 498, 501
— — cyklicznych, stereochemia 494
— — w obecności amoniaku, (amin) 668, 670
— —, uboczna w reakcji ze związkami Grignarda 397
— kwasów karboksylowych 500
— nadtlenków 757
— nitryli, katalityczna 657, 658
— —, —, gazowym wodorem 657, 661, t. 12.12
— —, —, wobec donora wodoru 657, 658, 662, 664, t. 12.13
— —, —, z przeniesieniem wodoru od związku organicznego 657, 658, 664, t. 12.14
— — wodorkami 658, 659, 664, t. 12.15
— — w reakcji Stephena p. reakcja
— α-octanów steroli, otrzymywanie aksjalnych nienasyconych 3-steroli 731
— ozonków 758
— selektywna 296, 500, 868
—, selektywność reduktorów 496, 659
— semikarbazonów 660
— sodem w ciekłym amoniaku 606
— N-tlenków trzeciorzędowych amin 684, 685, t. 13.6
— związkami fosforoorganicznymi 684, 685, 756, 757
— związków karbonylowych alkoholanami glinowymi 497, 498
— — — borowodorkiem sodowym 496, 497
— — — glinowodorkiem litowym 493, 494, 495, 496, 498
— — — wodorkami zmodyfikowanymi 494
— — nitrowych 676, 677, 678
— — — borowodorkiem sodowym 680, t. 13.3
— — — cykloheksenem 681, t. 13.4
— — — stopem Raney'a 678, 680, t. 13.2
— — — związkami fosforoorganicznymi 684
— — — żelazem 682, 684, t. 13.5
— — nitrozowych 676, 677, 680
reguła azotu 161
— Blanca 246
— Crama 494
— Hofmanna 356, 457, 722

reguła Krassusky'ego 429
— Markownikowa 258–260, 290
— oktantów 171–173
— sterycznej kontroli indukcji asymetrycznej 494
— Zajcewa 356, 457
reguły absorpcji dienów 117, 118
— — α,β-nienasyconych kwasów, estrów, laktonów 118
— — pochodnych benzenu 119
— — sprzężonych aldehydów i ketonów 116
— addytywności 114
— Woodwarda–Hoffmanna 719, 853, 859
— wyboru 93
rezonans podwójny 139
rezorcyna 184, 245, t. 6.2.*21*
rodnik arylowy w reakcjach jonu diazoniowego 549, 553
—, powstawanie w spektrometrze masowym 162
rodniki, identyfikacja 154
— w procesie redukcji nitryli 659
—, widmo EPR 155
—, wytwarzanie fotochemiczne 854
rozdzielanie mieszanin 55, 197, 198
— — racemicznych 823
— — — acetyloaminokwasów za pomocą acylazy I t. 16.5
— — — amin t. 16.1
— — — aminokwasów za pomocą (—)-efedryny 829, 830, t. 16.3
— — — — — — hydrazydu L-tyrozyny 826, t. 16.2
— — — przy użyciu enzymów 832
— — — — — kwasu kamforosulfonowego 831
— mieszaniny racemicznej acetyloalaniny 833
— — — benzyloksykarbonyloalaniny 833
— — — benzyloksykarbonyloproliny 827
— — — 1-fenyloetyloaminy 824, 825
rozpad acyl–tlen 474
— alkil–tlen 474
— w spektrometrze masowym jonu 162, 163
— — — — związków cyklicznych z grupą funkcyjną zawierającą heteroatom 163
rozproszenie Rayleigha (normalne) 93
— ramanowskie 93
rozpuszczalniki absolutne 24
— aprotonowe 23, t. 1.4
— deuterowane 138, 139
—, oczyszczanie 23, 24
— protonowe 23, t. 1.4
— w spektroskopii IR t. 2.7
— — — NMR 138
— — — Ramana 95
— — — UV 96, 116, 117, 119, 120
rozpuszczalność, badanie 174–176
równanie Hammetta 233
— kinetyczne szybkości reakcji drugiego rzędu 223, 225
— — — — pierwszego rzędu 222, 225
— — — — zerowego rzędu 222
— Langmuira 56
— szybkości reakcji, empiryczne 221
równowaga Donnana 58
równoważność jąder, chemiczna 124
— —, magnetyczna 124, 129
— protonów 124, 125, 129, 130
rzędowość (rząd) reakcji 221, 228

Salicylan etylu t. 9.9.*4*
selektywna reakcja chemiczna 868
selektywność katalizatora 33
selektywność reakcji 868
— stereochemiczna 869
semikarbazony, absorpcja UV t. 2.15
—, otrzymywanie 186
—, redukcja 660
—, tworzenie 505
semikarbazydu chlorowodorek 186
sensybilizacja 852
sensybilizator 290, 291, 852
separator 158
seryna 803
L-seryna, chlorowodorek estru etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
siarczan diizobutylu t. 5.3.*2*
siarczek tri(2-cyjanoetylo)fosfiny, otrzymywanie 761
— trietylofosfiny t. 14.21
— trifenylofosfiny, otrzymywanie 762
— tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny, otrzymywanie 762
siarczki fosfin, otrzymywanie 759
— —, właściwości spektralne i fizyczne t. 14.14, t. 14.23
siarczyn dialkilu 451
siarkowodór, otrzymywanie 16
silikażel, aktywność 41
— jako adsorbent w chromatografii 41
— — środek suszący 10
sita molekularne p. zeolity
skręcalność molowa 167
— właściwa 167
sole S-alkiloizotiouroniowe, otrzymywanie 362
— alkoksysulfoniowe 721
— amoniowe, reakcja z azotanem srebrowym 178, 179
— — czwartorzędowe p. degradacja Hofmanna
— — —, β-eliminacja 347

sole amoniowe czwartorzędowe, odmetylowanie, odbenzylowanie 603–605
— — —, przegrupowanie 602, 606–610
— — —, reakcja z odczynnikami Grignarda 604
— — —, reaktywność karboanionu 602
— — —, redukcja do hydrazyn 549
— — —, redukcyjne rozerwanie wiązania C—N 543, 602
— — —, rozerwanie wiązania C—N anionem tiofenolanowym 603
— — —, szereg reaktywności podstawników w reakcji rozerwania wiązania alkil–azot 604
— benzyloalkiloamoniowe, odmetylowanie 603
— diazoniowe, bromki 546, 555, 566, 567
— —, chlorki 546, 555
— —, fluoroborany 546, 550, 551, 556
— —, fluorofosforany 564
— —, heksaazotynokobaltany 551, 556, 572
— —, octany 556, 567
— —, odaminowanie (redukcja) 550
— —, — z przeniesieniem anionu wodorkowego od rozpuszczalnika 550
— —, otrzymywanie 547, 548, 555–557
— —, podfosforyny 556, 560
— —, powstawanie 546
— —, reakcje aromatycznego kationu diazoniowego 548, 549
— —, — — podstawienia nukleofilowego 549
— —, — kationu arylowego 548
— —, — rodnikowe 549
— —, — sprzęgania 553–555
— —, rodnikowy rozpad 552, 553
— —, siarczany 546, 555
— —, trwałość 546
— —, zastosowanie w syntezach 551, 552, 557, 558, 581
— *bis*-fosfoniowe, otrzymywanie 765
— fosfoniowe czwartorzędowe, eliminacja E2 763
— — —, elektroredukcja 764, 768, 769
— — —, metody otrzymywania 765, 767
— — —, otrzymywanie alkalidenotrifenylofosforanów 772
— — —, reakcja fosfonioetylowania 763, 764
— — —, rozpad pod wpływem alkaliów 763
— — —, tworzenie ylidów 763, 772
— — —, zastosowanie w syntezach 763, 764, 778
— iminiowe, otrzymywanie 511, t. 10.7
— iminoestrów otrzymywanie 635
— imoniowe 623, 626
— oksoniowe, podatność na atak nukleofilowy 425
— —, powstawanie w reakcji z eterami 424
— —, reakcja z azotanem srebrowym 178, 179
— —, właściwości fizyczne 424
sole oksosulfoniowe, powstawania 721
— —, tworzenie ylidów 722
— sulfoniowe czynne optycznie, otrzymywanie 721
— —, czynność optyczna 699, 722
— —, eliminacja 722
— —, identyfikacja PMR 723
— —, powstawanie 358, 721
— —, tworzenie ylidów 722
— —, występowanie w przyrodzie 722
— —, zastosowanie do syntez 722
— tetrazoliowe 555
solwoliza chlorku *tert*-butylowego 230
— estrów 477
— pochodnych *tert*-pentylowych 229
sód, charakterystyka 50
— jako czynnik kondensujący 536
—, otrzymywanie acetylenków 392
—, — związków sodoorganicznych 391
—, przyłączenie do wiązania C=C 390, 393, t. 8.11
—, stapianie z 173
—, suszenie rozpuszczalników 12
—, wymiana wodoru kwasowego 390
—, zastosowanie w reakcjach redukcji 606, 659, 667, 755
—, — — reakcji Wurtza 393, 394
sól alkoksysulfoniowa 721
— amoniowa, budowa 543
— barowa kwasu 2-tiofenosulfonowego, otrzymywanie 339
— diazoniowa, budowa 543
— dicykloheksyloamoniowa benzyloksykarbonylo-L-alaniny t. 16.2
— — benzyloksykarbonylo-L-izoleucyny t. 16.2
— — benzyloksykarbonylo-L-leucyny t. 16.2
— — benzyloksykarbonylo-L-proliny 827, 828, t. 16.2
— dietyloamoniowa trityloglicyny t. 15.8
— — tritylo-L-fenyloalaniny t. 15.8
— — tritylo-L-leucyny t. 15.8
— disodowa kwasu 2-naftolo-3,6-disulfonowego 223
— Fremy'ego 599, 600
— oniowa 600, 604
— *quasi*-fosfoniowa 740
— sodowa N-chloro-*o*-toluenosulfonamidu 595
— — enolu aldehydu 2-furoilooctowego 512, 538
— — kwasu 2,2-dimetylo-2-silapentano-5-sulfonowego 139
— — — heksadekanosulfonowego t. 14.6.2
— — — salicylowego 247
— sulfoniowa S-adenozylo-L-metioniny 723
spektrometr masowy 156, 158
spektrometria masowa 155–163, 201, 545
spektrometry absorpcyjne 74

spektrometry fourierowskie 74, 83
spektroskopia absorpcyjna 66
— —, aparatura 71, 74–76
— —, podział 67, t. 2.1
— — elektronowa 95
— magnetycznego rezonansu jądrowego 120, t. 2.1, t. 2.2
— ramanowska 92, t. 2.2
— w nadfiolecie i w świetle widzialnym 67, 68, 95–120, t. 2.1, t. 2.2
— — podczerwieni 68, 76–91, 201, 545, t. 2.1, t. 2.2
— paramagnetycznego rezonansu elektronowego 120, t. 2.1, t. 2.2
spektroskopii prawa 68–71
spin jądrowy 120
sprzężenie dalekiego zasięgu 126, 128, 153
— geminalne 126, 128
— heteronuklearne 150, 153
— homonuklearne 150
— jednowiązaniowe 150
— spinowo-spinowe 126–128, 136
— wicynalne 126, 128
stabilność jonów allilowych 162
— — benzylowych 162
stała dysocjacji 232
— kwasowości 232, 233, 235, 543, 544
— Plancka 67, 120
— podstawnika 233
— przesłaniania 122, 129
— siłowa wiązania 78
— sprzężenia 126
— szybkości reakcji 221
— — — acetonu z podbrominem sodowym 231, 232
— — — alkoholi butylowych z bezwodnikiem octowym 227
— — — drugiego rzędu 223, 224, 225
— — — hydrolizy jonu benzenodiazoniowego, wyznaczanie 222
— — — pierwszego rzędu 222, 225
— — — S_N1 229
— — — utleniania alkoholu benzylowego solą cerową 228
— — —, wyznaczanie 221–225
stałe sprzężenia ^{13}C—H 150, t. 2.35
— — geminalne 138
— — wicynalne 138, t. 2.33
— szybkości reakcji, logarytm stosunku jako miara stałej podstawnika 233
— podstawników t. 3.2
stan pobudzony 92
— podstawowy 298
— — elektronowy 851
stan przejściowy 215, 216, 219, 220, 279, 689
— — cykliczny 298, 497, 624, 719
— —, energia w warunkach kontroli kinetycznej i termodynamicznej 491
— wzbudzony 298, 851
— — singletowy 851
— — tripletowy 851
stanu wzbudzonego dezaktywacja 852
stilben t. 8.11.*1*
stilbeny (*Z*), (*E*), otrzymywanie 783
stop Raneya 34
struktura elektronowa cząsteczek, przejścia elektronowe 96
— nadsubtelna widma 154
— oscylacyjna 98
— subtelna 95
struktury elektronowe C-nitrozozwiązków 108
— rezonansowe 309
strychnina 823
styren t. 5.2.*7*, t. 5.3.*3*, t. 5.4, t. 5.6.*7*, t. 5.10.*3*, t. 5.11
—, formylowanie 324
substancje optycznie czynne 166
sukcynoimid 595, t. 2.11
sulfanilamid t. 14.6.*36*
sulfid butylowo-etylowy t. 14.8.*25*
— *tert*-butylowo-fenylowy t. 5.3.*7*
— dibenzylowy (fenylo-benzylotiometan) t. 7.5, t. 14.8.*13*
— dibutylowy (1-(butylotio)butan) t. 2.10, t. 7.5
— di-*tert*-butylowy t. 14.8.*27*
— dietylowy (etylotioetan) t. 7.5, t. 14.8.*19*, t. 14.11
— difenylowy t. 14.8.*7*
— diheksylowy (1-(heksylotio)heksan) t. 7.5
— dimetylowy t. 14.11
— dipropylowy (1-(propylotio)propan) t. 7.5, t. 14.8.*23*
— —, otrzymywanie 292, 295
— diwinylowy t. 14.8.*5*
— etylowo-metylowy t. 14.8.*17*
— etylowo-propylowy t. 14.8.*21*
— fenylowo-2-aminofenylowy t. 11.13.*7*
— fenylowo-metylowy t. 14.8.*9*
— metylowo-*p*-nitrofenylowy t. 14.8.*31*
sulfidy 2,4-dinitrofenyloalkilowe, otrzymywanie 180
— α,β-nienasycone, absorpcja UV 98
—, otrzymywanie przez redukcję sulfotlenków t. 14.22
—, — z halogenków alkilowych 358, 363, t. 7.5
—, — — tioli pod działaniem 2,4-dinitrochlorobenzenu 196
—, przesunięcia chemiczne protonów alifatycznych t. 14.7
—, tworzenie soli sulfoniowych 721

sulfidy, utlenianie do sulfonów 711, 713, t. 14.8
—, — — sulfotlenków 711–713, t. 14.8
sulfimina 699
sulfinian (—)-mentylu 715
sulfinowanie 698
sulfon butylowo-etylowy t. 14.8.*26*
— di-*tert*-butylowy t. 14.8.*28*
— dietylowy 108, t. 14.8.*20*
— dimetylowy 108
— di-*n*-propylowy t. 14.8.*24*
— etylowo-metylowy t. 14.8.*18*
— fenylowo-metylowy t. 14.8.*30*
— metylowo-*p*-nitrofenylowy t. 14.8.*32*
— metylowo-winylowy 108
sulfonamidy p. amidy kwasów sulfonowych
sulfonowanie związków aromatycznych 337–339, 706
sulfony, absorpcja UV 108, 712
—, budowa 711
— cykliczne nienasycone, otrzymywanie 718–720, t. 14.10
— — —, rozpad 719, 720
— — w syntezie pierścieni węglowodorowych 694
—, otrzymywanie 711, 713, t. 14.8
—, pasma absorpcji IR 712
—, pK_a 731
—, przesunięcia chemiczne protonów alifatycznych t. 14.7
—, zastosowanie w syntezach 693, 731, 732
sulfotlenek dibenzylowy t. 14.8.*14*
— di-*tert*-butylowy t. 14.8.*4*
— dietylowy t. 14.8.*2*
— difenylowy t. 14.8.*8*
— dimetylowy, charakterystyka 32
— — jako rozpuszczalnik 234, 354
— —, osuszanie 32
— —, tworzenie karboanionu metylosulfinylowego 728
— —, zastosowanie w syntezie aldehydów 359, 367
— diwinylowy t. 14.8.*6*
— fenylowo-metylowy t. 14.8.*10*
— metylowo-cykloheksylowy 108
— metylowo-*p*-nitrofenylowy t. 14.8.*12*
— metylowo-*p*-tolilowy (*R*), (*S*) 716
— metylowo-winylowy 108
sulfotlenki, absorpcja UV 108, 712
—, budowa 699, 711
— chiralne, otrzymywanie 715, 716, 718, t. 14.9
— —, czynność optyczna 699
—, otrzymywanie 711–713
—, pasma absorpcji IR 712, 718
—, przesunięcia chemiczne protonów alifatycznych t. 14.7
—, redukcja do sulfidów t. 14.22
sulfotlenki, utlenianie do sulfonów 713
sygnał rezonansowy 121, 122
synteza Arndta–Eisterta 585, 586
— asymetryczna 693, 698, 715–718
— Gabriela 613, 614, t. 11.32
— organiczna 859
— — częściowa 859
— —, planowanie 860, 861
— — totalna 859
— —, wybór drogi 864
— peptydów metodą aktywnych estrów 847–850
— — — azydkową 840–842
— — — karbodiimidową 844–846
— — — — z dodatkami 846, 847
— — — mieszanych bezwodników 842–844
— —, przykłady t. 17.1
— — sposobem łączenia fragmentów peptydowych 840
— — — stopniowego przedłużania łańcucha 839
— Pschorra 552
— Robinsona 867
— Willstättera 867
synton kontrolny 862
— zmodyfikowany 862
syntony, rozpoznawanie 861–864
system sprzężeń spinowo-spinowych 126, 127
— — AB 127, 135
— — AA'XX' 129
— — A_3M_2X 127
— — AX 128
— — A_3X 127
— — A_3X_2 127, 128
— — A_6X 127
szczawian dietylu t. 9.30.*19*
— — kondensacja z izomaślanem etylu 538
szereg eluotropowy 57
szybkość reakcji eliminacji 356
— — podstawienia nukleofilowego 354
— —, równanie 220, 221
— —, wpływ czynników strukturalnych 226, 227

Środki suszące 10
— — kwaśne 13
— — obojętne 10
— — zasadowe 12
światło rozproszone 92

Tautomeryzacja kwasów nitronowych 675
1,2,3,4-tetraacetylo-β-D-glukoza, otrzymywanie 797, 799
1,2,3,4-tetraacetylo-6-tritylo-β-D-glukoza 797, 799
tetraalkilopirofosforany 746
1,1,2,2-tetrabromoetan, otrzymywanie 269

tetrachlorek węgla, absorpcja IR t. 2.7
— —, — UV 120
— —, charakterystyka t. 1.8
— — w szeregu eluotropowym 57
4-tetradecylobutanolid, otrzymywanie 856
1,1,2,3-tetrafenylo-1,2-disodiopropan t. 8.11.*6*
1,1,4,4-tetrafenylo-1,4-disodiopropan t. 8.11.*8*
1,1,2,2-tetrafenyloetanodiol 240
1,1,2,3-tetrafenylopropen t. 8.11.*5*
tetrahydrofuran, absorpcja UV t. 2.10
—, charakterystyka t. 1.9
—, reakcja ze związkami fosforoorganicznymi t. 14.32
—, rozpad t. 9.1.*1*
—, usuwanie nadtlenków 30
tetrahydronaftalen, otrzymywanie bromowodoru 15
tetrahydropiran t. 9.1.*5*
tetrahydrotiofen t. 2.10
tetrahydro-3-tiofeno-2-karboksylan metylu, otrzymywanie 539
tetrahydro-3-tiofeno-4-karboksylan metylu, otrzymywanie, 539
tetrametyleno-*bis*-diazoketon t. 11.19.*2*, t. 11.21.*1*
tetrametylenosulfon (sulfolan) 32, 234
2,2,4,4-tetrametylo-3-*tert*-butylo-3-pentanol t. 8.6.*3*
2,2,5,5-tetrametylo-3,4-heksanodion t. 2.18
2,2,6,6-tetrametyloheptanodion (dpm) 144
2,2,4,4-tetrametylo-3-pentanon t. 2.13, t. 8.6.*2*
tetrametylosilan (TMS) 123, 130, 150
tetrametylotiomocznik t. 2.16
tetratlenek disulfidu 695
3-tiaadypinian dimetylu 539
tiazol t. 2.27
2-tienylooctan etylu t. 11.20.*6*
2-tienylooctan metylu t. 11.20.*8*
2-tienylo-*o*-tolilometanoimina t. 12.1.*12*
tioamidy, absorpcja UV 101
— N-podstawione 627
tiobinufarydyna 165
tiocyjanian butylu t. 7.3
— propylu t. 7.3
— sodowy (potasowy) 258, 361
tiocyjaniany alkilowe, otrzymywanie 358, 361, t. 7.3
tioestry 101
tiofen, absorpcja IR 84
—, — UV t. 2.27
— formylowanie 324
— rezonans ^{13}C NMR 150
— sulfonowanie 339
tiofenu pochodne, tworzenie 283, 381
tiofenol p. benzenotiol
tiofenole, addycja do wiązania C=C 279
—, powstawanie 706
tiofenole, utlenianie 694
tiokarbonylodiimidazol 758
tioketal dibenzylowy 4-cholesten-3-onu (zabezpieczanie i uwalnianie grupy karbonylowej) 794
tioketale, zabezpieczanie grupy karbonylowej 793
tioketony 101
tiolany 196
tiole, addycja do wiązań wielokrotnych węgiel–węgiel 279, 292
— optycznie czynne 729, 730
—, otrzymywanie 358, 362, 757, t. 7.4, z. 14.22
—, reakcje grupowe 196
—, utlenianie 694–697, t. 14.3
tiomocznik 179, t. 2.16
tionowęglany 758
tiooctan S-2-(3-chlorobutylu), *erytro* t. 5.10.*17*
— —, *treo* t. 5.10.*18*
tiozwiązki t. 2.16
N-tlenek chinoliny 685, t. 13.6.*7*
— 2-dimetyloamonio-3-fenylobutanu, *erytro*, *treo* 345, 346
— dimetylo-*n*-amyloaminy t. 6.7.*2*
— dimetylo-*n*-butyloaminy t. 6.7.*1*
— dimetylo-(3-dimetylo)butyloaminy t. 6.7.*4*
— dimetylo-(3-metylo)butyloaminy t. 6.7.*3*
— 4-metoksypirydyny t. 13.6.*5*
— N-metylopiperydyny 346
— 2-metylopirydyny t. 13.6.*1*
— 4-metylopirydyny t. 13.6.*3*
tlenek (*p*-aminofenylo)difenylofosfiny t. 14.27.*8*
— (*p*-bromofenylo)difenylofosfiny t. 14.27.*6*
— difenylo(*p*-metoksyfenylo)fosfiny t. 14.27.*2*
— difenylometylofosfiny t. 14.27.*12*
— difenylo(*m*-tolilo)fosfiny t. 14.27.*4*
— dodecylodifenylofosfiny t. 14.27.*10*
— etylodifenylofosfiny t. 14.27.*14*
— etylenu 406
— glinowy do chromatografii 39, t. 1.12, t. 1.13
— — — —, aktywność 39, 41
— —, osuszanie rozpuszczalników 10
— metylo-di-(*p*-tolilo)fosfiny, otrzymywanie 770
— metyloetylofenylofosfiny optycznie czynny 763
— miedziowo-chromowy 32
— platynowy (katalizator Adamsa) 35
— styrenu 433, t. 5.6.*8*
— tributylofosfiny t. 14.21
— tri(2-cyjanoetylo)fosfiny, otrzymywanie 760
— trietylofosfiny t. 14.21
— trifenylofosfiny t. 14.21
— tri-(2-karboetoksyetylo)fosfiny, otrzymywanie 761
— trimetylenu 408
N-tlenki amin, budowa 674

N-tlenki amin, otrzymywanie 348, 598
— —, piroliza 345, 348, 349, 598, 675, t. 6.7
— —, redukcja trifenylofosfiną 685, 686, t. 13.6
— azacykloalkanów, degradacja 346
tlenki fosfin, otrzymywanie 759
— —, reaktywność 759
— —, właściwości fizyczne t. 14.23
— —, — spektralne t. 14.13, t. 14.14
— — trzeciorzędowych, czynność optyczna 763, 765
— — —, otrzymywanie w wyniku alkalicznej degradacji soli fosfoniowych 763, t. 14.27
S-tlenki oksotiazolidyny 715, 716
o-toliloamid, otrzymywanie 640
—, przekształcenie fotochemiczne do ftalidu 857
(*p*-tolilo)dichlorofosfina, otrzymywanie 755
o-tolilometyloamina t. 12.15.*4*
1-(*o*-tolilo)-2-metylo-1-butanoimina t. 12.1.*6*
m-tolilonitryl t. 12.13.*5*
o-tolilonitryl 640, t. 11.8.*4*, t. 12.1.*11*, t. 12.5.*3*, t. 12.13.*3*, t. 12.15.*3*
p-tolilonitryl t. 11.8.*6*, t. 12.14.*1*
toluen 340, t. 1.7, t. 6.2.*14*, t. 6.3.*9*, t. 11.4.*10*, t. 12.14.*4*
p-toluenosulfinamid t. 14.4.*29*
p-toluenosulfinian benzhydrylu, hydroliza 729
— mentylu t. 14.4.*23*
o-toluenosulfinian metylu t. 14.4.*18*
o-toluenosulfonamid 595
p-toluenosulfonamid t. 14.6.*32*
p-toluenosulfonamidy 191
p-toluenosulfonian butylu t. 14.6.*23*
— 5α-cholest-6-en-3-α-ylu t. 14.6.*26*
— 5α-cholest-7-en-3-α-ylu t. 14.6.*28*
— estru benzylowego L-alaniny t. 15.11
— — — L-fenyloalaniny t. 15.11
— — — glicyny t. 15.11
— — — kwasu L-asparaginowego t. 15.11
— — — — L-glutaminowego t. 15.11
— — — L-leucyny t. 15.11
— — — L-tyrozyny t. 15.11
— — — L-waliny t. 15.11
— etylu t. 14.6.*22*
— (—)-mentylu t. 14.6.*24*
p-toluenosulfoniany, otrzymywanie 710
—, rozerwanie wiązania C—O 477, 729
—, w syntezie aksjalnych nienasyconych steroli 730, 731
m-toluidyna t. 9.11.*6*, t. 11.1.*9*, t. 11.5.*1*, t. 11.6.*1*
o-toluidyna t. 8.29.*5*, t. 9.5.*3*, t. 11.1.*7*, t. 11.2.*4*, t. 11.4.*9*, t. 11.8.*3*, t. 11.10.*13*
p-toluidyna t. 8.29.*3*, t. 9.5.*5*, t. 11.1.*3*, t. 11.2.*1*, t. 11.5.*3*, t. 11.7.*9*, t. 11.8.*5*, t. 11.9.*3*, t. 11.10.*7*, t. 11.12.*13*, t. 11.14.*11*, t. 11.23.*6*, t. 11.26.*1*
transestryfikacja 476
— ortoestrów 437, 438
—, otrzymywanie estrów *tert*-butylowych aminokwasów 813
— wewnętrzna w anionie alkoholanowym 430
— w procesie aminolizy 479
transmisja (transmitancja, przepuszczalność) 69
treonina 803
L-treonina, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2
—, — *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
—, — ftaloilowa t. 15.6
triamidy kwasu fosforawego, powstawanie 739
triarylodibromofosforan, rozszczepianie eterów 692
1,2,3-triazol t. 2.27
1,3,5-triazyna t. 2.26
1,3,5-triazyny, otrzymywanie 647
tributylofosfina t. 14.21
trichlorek merkuriobenzenodiazoniowy t. 8.29.*2*, t. 8.30.*1*, t. 8.32.*1*
— merkurio-*p*-jodobenzenodiazoniowy t. 8.32.*7*
— merkurio-*o*-metylobenzenodiazoniowy t. 8.29.*6*, t. 8.30.*5*
— merkurio-*p*-metylobenzenodiazoniowy t. 8.29.*4*, t. 8.30.*3*, t. 8.32.*5*
— merkurio-1-naftalenodiazoniowy t. 8.29.*8*, t. 8.30.*7*, t. 8.32.*3*
trichloroacetamid 749
trichloroacetonitryl 749, t. 14.19
1,2,4-trichlorobenzen 339
2,4,5-trichlorobenzenosulfonian sodowy, otrzymywanie 339
trichloroetanol 179
trichloroetylen 179
tri(2-cyjanoetylo)fosfina, otrzymywanie 760
5-tridecylopentanolid, otrzymywanie 856
tridekanonitryl t. 12.12.*5*
trietyloamina, otrzymywanie t. 11.27.*2*
— w syntezie peptydów 843, 845, 848, 850
—, zabezpieczanie grupy aminowej grupą tritylową 812
1,3,5-trietylobenzen t. 6.2.*16*
trietylofosfina t. 14.21
trifenylochlorometan, udział w syntezach 369, 392
—, zabezpieczanie grupy aminowej 812
—, — — hydroksylowej 797
trifenylofosfina, czwartorzędowe halogenki, otrzymywanie 766, t. 14.24, t. 14.25
—, otrzymywanie 752, t. 14.20, t. 14.21
—, zastosowanie do otrzymywania chlorków kwasowych 464
—, — w procesie redukcji 684, 685
trifenylo(heksadekoksymetyleno)fosforan t. 14.31.*2*
trifenylometanol, otrzymywanie 369, t. 8.21.*12*

trifenylo(metoksykarbonylometyleno)fosforan t. 14.31.*1*
trifenylometylenofosforan t. 14.29.*2*
trifenylo(metylometoksykarbonylometyleno)fosforan t. 14.31.*3*
trifenylometylosód, otrzymywanie 392
— jako czynnik kondensujący 535, 538
—, zastosowanie do otrzymywania estrów alkoholi trzeciorzędowych 484
1,1,3-trifenylo-2-propen-1-ol t. 8.6.*6*
2,4,6-trifenylo-1,3,5-triazyna, otrzymywanie 647
1,1,1-trifluoropropanon t. 2.13
trifosforan adenozyny 722
tri(2-karboetoksyetylo)fosfiny chlorowodorek 761
trimetylenodiamina, otrzymywanie 617
1,3,5-trimetylobenzen t. 2.28
2,2,5-trimetylo-5-heksen-6-laktam t. 2.11
tri(2-metylo-2-propanolan) glinowy 498
tri(1-naftylofosfina), otrzymywanie 752–754
1,3,5-trinitrobenzen 113
tri(2-propanolan) glinowy, otrzymywanie 463
— —, redukcja związków karbonylowych 497, 498, 501
1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)alkany, otrzymywanie 527, t. 10.11
1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)dekan t. 10.11.*6*
1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)heksan t. 10.11.*2*
1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)nonan t. 10.11.*4*
tritiokarbonian dietylu t. 2.16
tritlenki disulfidów 694, 695
tri(*p*-tolilo)fosfina t. 14.20
trityloaminokwasów sole dietyloamoniowe t. 15.8
6-tritylo-α-D-galaktoza 799
6-tritylo-α-D-glukoza 797, 799
tritylowanie estru benzylowego aminokwasu 812
tritylowa pochodna estru benzylowego glicyny t. 15.7
— — — — L-fenyloalaniny t. 15.7
— — — — L-leucyny t. 15.7
trójfluorek boru 16, 17
trójhalogenki fosforu, otrzymywanie halogenków alkilowych 455
trójtlenek azotu 108
L-tyrozyna, chlorowodorek estru benzylowego t. 15.12
—, — — etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5

Undekanal t. 10.11.*5*
utlenianie alkenów 272–275, t. 5.6
— alkoholu benzylowego solą cerową, kinetyka 228
— amin, otrzymywanie chinonów 598–600, t. 11.25
— 1,2-dioli 250–252
utlenianie fosfin 759, 760
— fotochemicznie 853
— Oppeauera 498
— sulfidów 711–713, t. 14.8
— tioli 694–697, t. 14.3
uwalnianie grupy funkcyjnej 791
uwodornienie katalityczne, aparatura niskociśnieniowa 36, 37
— —, — do pracy pod zwiększonym ciśnieniem 38
— — estru benzylowego aminokwasu 812
— —, usuwanie zabezpieczającej grupy benzyloksykarbonylowej 806–808, t. 15.3

L-walilo-L-walina t. 15.14.*6*
L-walina, chlorowodorek estru *tert*-butylowego t. 15.13
—, — — etylowego t. 15.9
—, — — metylowego t. 15.10
—, pochodna benzyloksykarbonylowa t. 15.2, t. 16.3
—, — *tert*-butyloksykarbonylowa t. 15.5
—, — ftaloilowa t. 15.6
Z-D,L-walina, rozdzielanie racematu 830, t. 16.3
Z-L-walina · (—)-efedryna t. 16.3
warunek rezonansowy 120, 129
węgiel aktywny 10, 11
— —, przygotowanie katalizatorów 35
węglan *tert*-butylo-*p*-nitrofenylowy 802
węglowodory alifatyczne, absorpcja UV 97
— aromatyczne, absorpcja UV t. 2.25
— —, reakcje grupowe 177–178
— —, — z *n*-butylolitem t. 8.5
— nasycone, reakcje grupowe 176
— nienasycone, reakcje grupowe 177
—, odwadnianie 26, 27
—, otrzymywanie przez redukcję arylodialkilokarbinoli 375
—, — w reakcji Wurtza 389, 393, 394, t. 8.12, t. 8.13
wiązanie azometinowe, reakcja ze związkami litoorganicznymi 379, 388, 389, t. 8.8
— C—C, długość 254, t. 2.33
— —, drgania rozciągające, częstość t. 2.3
— —, reaktywność 238
— —, rozrywanie oksydatywne 250
— —, — termiczne 245
— —, tworzenie 279, 286, 379, 391, 512, 694, 726, t. 5.5
— C≡C, długość 255
— —, drgania rozciągające, częstość 622, t. 2.3
— —, reaktywność 256
— C—D, drgania rozciągające, częstość t. 2.3
— —, heteroliza 230
— C—H, długość 255, t. 2.33., t. 2.35
— —, drgania, częstość 82, 83, 84, t. 2.3

wiązanie C—H, reaktywność 305, 310, 497
— —, uaktywnione 235, 281, 306, 340, 493, 518, 584, 627, 675, 731
wiązanie C—halogen, reaktywność 353
— C—Hg 415
— C—Li 380
— C—N, drgania rozciągające, częstość 84, t. 2.3
— —, reaktywność 543
— —, rozerwanie 543, 602–604, 610
— —, tworzenie 278
— C=N, drgania rozciągające, częstość 622, t. 2.3
— —, reaktywność 623, 624, 724
— C≡N, drgania rozciągające, częstość 622, t. 2.3
— —, reaktywność 622, 623, 624
— C—Na, charakter 391
— —, tworzenie 389, 390
— C—O, drgania rozciągające, częstość 81, 82, 423, t. 2.3
— —, reaktywność 423, 425, 442, 443, 450, 454, 462, 463, 483
— —, rozpad w kwasach 469
— —, — — estrach 474, 475, 478, 494
— —, — w kwasach sulfonowych (estrach) 729
— —, tworzenie 278
— C—O—Al 497
— C—O—B 496
— C—O—H 460
— C=O, budowa 488, 699
— —, długość 488
— —, drgania rozciągające, częstość 81, 82, 489, t. 2.3, t. 2.5, t. 2.6
— —, reaktywność 489, 493, 496, 497, 658, 724, 771, 792
— C—P, drgania rozciągające, częstość t. 2.3, t. 14.13
— —, energia 691
— —, tworzenie 278
— C—S, drgania rozciągające, częstość 94, t. 2.3
— —, energia 691
— —, tworzenie 278
— C—T, heteroliza 230
— d_{π}–p_{π} 690, 711
— N—H, drgania rozciągające, częstość 81, 545, t. 2.3
— —, charakter kwasowy 544, 545
— N=O, absorpcja IR 84, t. 2.3
— —, charakter 674
— O—H, charakter 460, 461
— —, drgania, częstość 81, 82, 461, t. 2.3
— —, rozpad 462
— peptydowe (amidowe), tworzenie 801, 836–839, 845
— P—H, absorpcja IR t. 2.3, t. 14.13
wiązanie P—H, reaktywność 752
— P—N 748
— podwójne egzocykliczne 115–118
— — endocykliczne 115, 118
— — heteroanularne 115–118
— — homoanularne 115–118
— P=O (P—O), absorpcja IR 739, t. 2.3, t. 14.13
— —, długość 691
— —, energia dysocjacji 691
— —, reaktywność 690–692, 711
— p_{π}–p_{π} 688, 690
— S=O (S—O), charakter 690, 699, 711
— —, częstość drgań 698, 712, t. 2.3, t. 14.5
— —, długość 691
—, —, energia 691
— —, rozerwanie 729
— S—S, częstość drgań rozciągających, 695, t. 2.3
— —, rozerwanie 691
— —, tworzenie 694
— węgiel–metal 378
— wodorowe 80, 88, 90, 133, 174, 175, 461
— — międzycząsteczkowe 89
— — wewnątrzcząsteczkowe 90, 106
widma ^{13}C NMR 152
— IR, PMR, masowe furylometylopiperydonu 211, 212
— IR, PMR, Ramana, UV S,S-ditlenku 1-(2,5-dihydro-4-metylo-3-tenylo)piperydyny 72, 73
widmo EPR rodników 155
— IR acetanilidu 202
— — alkoholu butylowego trzeciorzędowego 200
— — diolu 83
— — 1,1-ditlenku 3-metylo-2,5-dihyrotiofenu 94
— — hydroksyketonu 83
— — *m*- i *p*-ksylenu 86
— — mieszaniny izomerycznych dienów 83
— masowe 6-(2-metoksy-5-bromofenylo)-3-metylo-3,4-dihydropirydonu 160
— PMR acetanilidu 202
— — aldehydu krotonowego 132
— — — salicylowego 204
— — N,N-dimetylo-*o*-etyloaniliny 207
— — N,N-dimetylo-*o*-winyloaniliny 207
— — 1,1-ditlenku 2,5-dihydrotiofenu i jego izomeru 217
— — 1,1-ditlenku 2,4-dimetylo-2,5-dihydrotiofenu 146
— — 1,1-ditlenku 3,4-dimetylotiofenu 134
— — 1,1-ditlenku 3-metylo-4-metylenotiofenu 134
— — estru trietylowego kwasu etano-1,1,1-trikarboksylowego 206
— — heptanolu, dia- i paramagnetyczne 145
— — *o*-metylo-(N,N-dimetyloamino)etylobenzenu i substancji dimerycznej 209

widmo Ramana 1,1-ditlenku 3-metylo-2,5-dihydrotiofenu 94
(±)-winian (+)-1-fenyloetyloaminy 824, 824
(+)-winian (—)-1-fenyloetyloaminy 824, 825, t. 16.1
właściwości fizyczne jąder t. 2.31
woda amoniakalna 16
— chlorowa 15
wodorek sodowy 53, 538
— wapniowy 12
wodorki metali alkalicznych 493–497, 659
— — — kompleksowe 493
S-wodorotiokarbonian O-etylu t. 2.11
wodoromalonian metylu 533, t. 10.14.7
wodorotlenek dimetylo-(3-dimetylo)butyloamoniowy t. 6.7.4
— trimetylo-*n*-amyloamoniowy t. 6.7.2
— trimetylo-*n*-butyloamoniowy t. 6.7.1
— trimetylo-(3-metylo)butyloamoniowy t. 6.7.3
wodorotlenki amoniowe p. degradacja Hofmanna
— fosfoniowe 763
— sodowy, potasowy 12
wodór 14, 22, 33
wskaźnik *hkl* 164
współczynnik absorpcji 70
— (ekstynkcji) molowy 70, 88, 96, 120
— ekstynkcji dichroicznej 170
— podziału 56
— R_f 61
— żyromagnetyczny 120–122
wydajność optyczna 716
— syntezy 865–867
wymiana halogenu 359
wymieniacze jonowe 58
— — anionitowe (aniony) 45, 58
— — kationitowe (kationity) 45, 58, 734
wywoływacz Hanesa i Isherwooda 751
wzór elementarny 203

Ylidy fosforowe, metody otrzymywania 778
— —, reaktywność 724, 725, 772, 773
— — w reakcji Wittiga 773–776, t. 14.29, t. 14.30
— —, wytwarzanie z alkilofosfonianów alkilowych 777
— —, — — soli fosfoniowych czwartorzędowych 763
— — z acylowym podstawnikiem przy atomie węgla 772
— fosfoniowe, wytwarzanie 759
— siarkowe, budowa 699, 722
— —, otrzymywanie 722, 727, 728
— —, zastosowanie w syntezach 724–726

Zabezpieczanie grupy funkcyjnej 791
zamknięcie pierścienia dysrotacyjne 719
zasada miękka 236
zasadowość amin p. aminy
— atomu azotu, zależność od krotności wiązania
—, wpływ podstawnika 233 [623
—, zależność od budowy atomu 690
—, — — stopnia hybrydyzacji 234
zasady Lewisa 234, 357, 691, 692
— —, klasyfikacja według Pearsona t. 7.1
— Mannicha, rozkład 347, 351
— miękkie 234, 236, 257, 757, t. 7.1
— optycznie czynne, zastosowanie w rozdzielaniu mieszanin racemicznych 484, 823
— racemiczne, rozdzielanie 823
— Schiffa 505, 516, 517, 658
— twarde 234, 235, 357, t. 7.1
— —, wpływ na mechanizm reakcji 357
zdolność wymienna całkowita 47
zeolity (sita molekularne), właściwości i zastosowanie 11, 12, 507, t. 1.1
ziemia okrzemkowa 41
związek chiralny 822
— β-chlorokarbonylowy 516
— *bis*-diazoaminowy 555
związki alifatyczne, absorpcja UV 97
— —, częstości grupowe IR 82
— aromatyczne, absorpcja UV 109
— —, częstości grupowe IR 82–84
— biarylowe, otrzymywanie 552, 573, t. 11.12
— chlorowcowe, reakcje grupowe 178–180
— cynkoorganiczne 410
— diazowe alifatyczne 109, 584
— 1,2-dikarbonylowe 103, 105, 116, t. 2.18
— 1,3-dikarbonylowe 105, 106, 116, t. 2.19
— fosforoorganiczne, częstości grupowe IR t. 14.13
— — heterocykliczne 283
— —, reaktywność 688–692, 734, 756, 757, t. 14.2, t. 14.12
— — rezonans ^{31}P t. 14.14
— heterocykliczne, absorpcja UV 112, t. 2.26, t. 2.27
— —, otrzymywanie 438, 507, 684, 725, 732
— β-hydroksykarbonylowe 515, 517
— kadmoorganiczne 399
— litoorganiczne, otrzymywanie 380–384
— —, reakcje z aldiminami i ketoiminami 626
— —, — — dwutlenkiem siarki 698, 704
— —, — — S-tlenkiem oksodiazolidyny 715, 716
— —, — ze związkami zawierającymi ugrupowania karbonylowe 381, 386, t. 8.6
— —, — — — — wiązanie azometinowe 388, 389, t. 8.8
— —, reaktywność 380, 381
— magnezoorganiczne, budowa 396

związki magnezoorganiczne, otrzymywanie 396, 397, 401–404, t. 8.16, t. 8.17, t. 8.18, t. 8.19
— —, reakcja z acetalami 400, 409, t. 8.25
— —, — — aldehydami 397, 399, 405, t. 8.20
— —, — — aldiminami 625, 632, t. 12.4
— —, — — chlorkami fosforu 752, t. 14.20
— —, — — — kwasowymi 399, 406, z. 8.22
— —, — — czwartorzędowymi solami amoniowymi 604
— —, — — dwutlenkiem siarki 698, 701, t. 14.4
— —, — — — węgla 400, 409, t. 8.24
— —, — — epoksyalkanami 400
— —, — — estrami 399, 406, t. 8.21
— —, — — izocyjanianami 627
— —, — — ketoiminą 625
— —, — — ketonami 397, 399
— —, — — nitrylami 624, 625, 629–631, t. 12.1, t. 12.2, t. 12.3
— —, — — oksymami 626
— —, — — tlenkiem oksotiazolidyny 715, 716
— —, — — — trimetylenu 400, 408, t. 8.23
— —, — — wiązaniem C=N z zawadą przestrzenną 626
— —, — ze związkami heterocyklicznymi (C-alkilowanie) 626, 627
— —, — — — posiadającymi kwasowy wodór 397
— —, reaktywność 397
— —, wykorzystanie w syntezach t. 8.15
— nitrowe p. grupa nitrowa
— —, reakcje grupowe 194, 195
— nitrozowe, absorpcja UV 107, t. 2.21
— —, budowa 674
związki nitrozowe, dimeryzacja 674, 675
— —, reakcja ze związkami zawierającymi aktywne ugrupowanie metylenowe 676
— —, redukcja 675–677, 680
— —, zastosowanie w syntezie związków heterocyklicznych 684
— oksalilowe, dekarbonylacja 246
— polienowe, otrzymywanie w reakcji kondensacji 516
— siarkoorganiczne, chiralne 693, 699, 700
— —, reaktywność 688–694
— sodoorganiczne, otrzymywanie 389–393, t. 8.9, t. 8.10, t. 8.11
— —, reakcja z halogenkami 390, 391, 393, 394, t. 8.12, t. 8.13
— —, — ze związkami karbonylowymi 391, 395, t. 8.14
— rtęcioorganiczne, otrzymywanie 415–419, t. 8.29, t. 8.30, t. 8.31, t. 8.32
— —, — związków metaloorganicznych 415
— —, właściwości fizyczne 415

Żel krzemionkowy p. silikażel
żelowa chromatografia 45
— —, adsorbenty 45, 47, 58, t. 1.18
żywice jonitowe (jonity), budowa i właściwości 47, t. 1.19
— —, handlowe odmiany t. 1.20

Źródło promieniowania elektromagnetycznego 67, 68, 71, 74, t. 2.2
— — monochromatycznego 92, 95, 166

KLUCZ NAZW ZWIĄZKÓW W TABELACH

Tabela 5.2

1 cykloheksen
2 bromocykloheksan
3 allilobenzen
4 (2-bromopropylo)benzen
5 2-metylo-2-buten
6 2-bromo-2-metylobutan
7 styren
8 (1-chloroetylo)benzen
9 izopren
10 1-bromo-3-metylo-2-buten
11 2-jodo-2-metylobutan

Tabela 5.3

1 2-metylopropen
2 siarczan diizobutylu
3 styren
4 kwas merkaptooctowy
5 kwas S-(1-fenyloetylo)merkaptooctowy
6 benzenotiol
7 sulfid *tert*-butylowo-fenylowy
8 1-metylo-1-cykloheksen
9 1-metoksy-1-metylocykloheksan
10 octan *tert*-butylu

Tabela 5.5

1 styren
2 2-bromo-1-fenylo-1-etanol
3 cynamonian potasowy
4 2-bromo-1-fenylo-1-hydroksypropionian potasowy
5 2-metylo-2-buten
6 3-bromo-3-metylo-2-butanol
7 cykloheksen
8 *trans*-2-bromo-1-cykloheksanol
9 (*Z*)-2-buten
10 *treo*-3-bromo-2-butanol
11 *treo*-3-bromo-2-metoksybutan
12 *erytro*-3-bromo-2-metoksybutan

Tabela 5.6

1 kwas oleinowy
2 kwas *erytro*-9,10-dihydroksystearynowy
3 cykloheksen
4 *cis*-1,2-cykloheksanodiol
5 kwas 9,12-oktadekadienowy
6 kwas 8,9,12,13-diepoksystearynowy
7 styren
8 tlenek styrenu
9 octan cholesterylu
10 octan β-epoksycholesterylu
11 octan α-epoksycholesterylu
12 cyklohepten
13 *cis*-1,2-cykloheptanodiol

Tabela 5.7

1 butyloamina
2 butylo(2-cyjanoetylo)amina
3 butylo-*bis*(2-cyjanoetylo)amina
4 dietyloamina
5 (2-cyjanoetylo)dietyloamina
6 anilina
7 N-(2-cyjanoetylo)anilina
8 oktanotiol
9 2-(oktanotio)propionitryl
10 etanol
11 2-etoksypropionitryl
12 fosforowodór

13 (2-cyjanoetylo)fosfina
14 *bis*(2-cyjanoetylo)fosfina
15 *tris*(2-cyjanoetylo)fosfina

Tabela 5.8

1 akrylan metylu
2 benzylidenoaceton
3 butyloamina
4 2-(butyloamino)propionian metylu
5 anilina
6 2-(anilino)propionian metylu
7 metanol
8 2-metoksypropionian metylu
9 kwas merkaptooctowy
10 2-(karbometoksymetylotio)propionian metylu
11 piperydyna
12 4-fenylo-4-(N-piperydyno)-2-butanon
13 tiofenol
14 4-fenylo-4-fenylotio-2-butanon

Tabela 5.9

1 propylomalonian dietylu
2 akrylonitryl
3 (2-cyjanoetylo)propylomalonian dietylu
4 kwas 1-propyloglutarowy
5 malonian dietylu
6 fumaran dietylu
7 1,1,2,3-propanotetrakarboksylan etylu
8 kwas 1,2,3-propanotrikarboksylowy
9 metyloacetylooctan etylu
10 akrylan etylu
11 (2-etoksykarbonyloetylo)metylomalonian dietylu
12 kwas 3-acetylo-1-butanokarboksylowy

Tabela 5.10

1 1-metylo-1-cykJohepten
2 *cis*-1-metylo-2-bromocykloheptan
3 styren
4 (2-bromoetylo)benzen
5 metakrylan metylu
6 2-bromometylopropionian metylu
7 cykloheksen
8 kwas merkaptooctowy
9 kwas (cykloheksylotio)octowy
10 1-metylo-1-cykloheksen
11 kwas (2-metylocykloheksylotio)octowy
12 benzenotiol
13 sulfid cykloheksylowo-fenylowy
14 (*E*)-2-chloro-2-buten
15 (*Z*)-2-chloro-2-buten
16 S-kwas tiooctowy
17 *erytro*-tiooctan S-2-(3-chlorobutylu)
18 *treo*-tiooctan S-2-(3-chlorobutylu)

Tabela 5.12

1 2,3-dimetylo-1,3-butadien
2 1,4-naftochinon
3 2,3-dimetylo-5,6-dihydroantrachinon
4 bezwodnik maleinowy
5 bezwodnik 4,5-dimetylo-1,2,3,6-tetrahydroftalowy
6 antracen
7 bezwodnik 9,10-dihydroantraceno-9,10-*endo*-bursztynowy
8 furan
9 bezwodnik 3,6-endokso-3,6-dihydroftalowy
10 cyklopentadien
11 akryloaldehyd
12 2,5-metano-2,3,4,5-tetrahydrobenzaldehyd
13 acetylenodikarboksylan etylu
14 3,6-endokso-3,4,5,6-tetrahydroftalan dietylu

Tabela 6.2

1 benzen
2 etylobenzen
3 kumen
4 *sec*-butylobenzen
5 *tert*-butylobenzen
6 *m*-ksylen
7 1,3-dimetylo-*tert*-butylobenzen
8 fenol
9 *p*-*tert*-butylofenol
10 *p*-*tert*-pentylofenol
11 *p*-(1,1-dimetylo)butylofenol
12 *p*-(1,1,2-trimetylo)propylofenol
13 *p*-(1-etylo-1-metylo)propylofenol
14 toluen
15 mezytylen
16 1,3,5-trietylobenzen
17 chlorobenzen
18 *p*-cykloheksylochlorobenzen
19 bromobenzen
20 *p*-cykloheksylobromobenzen
21 rezorcyna
22 4-benzylorezorcyna
23 naftalen
24 2-izopropylonaftalen
25 *p*-di-*tert*-butylobenzen
26 3-fenyloheksan
27 indol
28 3-*tert*-butyloindol
29 2-fenylo-2-(3-indolilo)butan

Tabela 6.3

1 naftalen
2 1-(2-naftylo)heksanon
3 1-(2-naftylo)oktanon
4 1-acetylonaftalen

5 1-benzoilonaftalen
6 1-*p*-metoksybenzoilonaftalen
7 benzen
8 kwas 3-benzoiloakrylowy
9 toluen
10 kwas 3-(*p*-metylo)benzoiloakrylowy
11 *p*-ksylen
12 kwas 3-(2',5'-dimetylo)benzoiloakrylowy
13 *p*-metylopropiofenon
14 1-(*p*-metylo)fenylo-3-metylobutanon

Tabela 6.4

1 fenol
2 aldehyd salicylowy
3 *o*-krezol
4 2-hydroksy-3-metylobenzaldehyd
5 *m*-krezol
6 2-hydroksy-4-metylobenzaldehyd
7 *p*-krezol
8 2-hydroksy-5-metylobenzaldehyd
9 *p*-chlorofenol
10 5-chloro-2-hydroksybenzaldehyd
11 *p*-hydroksybifenyl
12 5-fenylo-2-hydroksybenzaldehyd
13 2-naftol
14 aldehyd 2-hydroksy-1-naftoesowy
15 2-izopropylo-5-metylofenol
16 2-hydroksy-3-izopropylo-6-metylobenzaldehyd
17 N,N-dimetyloanilina
18 4-(N,N-dimetylo)aminobenzaldehyd
19 N,N-dietyloanilina
20 4-(N,N-dietylo)aminobenzaldehyd
21 N-etylo-N-metyloanilina
22 4-(N-etylo-4-metylo)aminobenzaldehyd
23 *m*-(N,N-dimetylo)toluidyna
24 2-metylo-4-(N,N-dimetylo)aminobenzaldehyd

Tabela 6.5

1 N-acetylo-2-fenyloetyloamina
2 2-metylo-3,4-dihydroizochinolina
3 N-benzoilo-2-fenyloetyloamina
4 1-fenyloizochinolina
5 N-benzoilo-2-(3',4'-dimetoksy)fenyloetyloamina
6 1-fenylo-6,7-dimetoksy-3,4-dihydroizochinolina
7 N-acetylo-2-fenyloanilina
8 N-propionylo-2-fenyloanilina
9 N-chloroacetylo-2-fenyloanilina
10 N-benzoilo-2-fenyloanilina
11 6-metylofenantrydyna
12 6-etylofenantrydyna
13 6-chlorometylofenantrydyna
14 6-fenylofenantrydyna
15 N-fenyloacetylo-2-(3'-indolilo)etyloamina
16 1-benzylo-3,4-dihydro-β-karbolina

Tabela 6.6

1 *o*-metoksyfenylohydrazon cykloheksanonu
2 8-metoksy-1,2,3,4-tetrahydrokarbazol
3 *p*-nitrofenylohydrazon metylopropyloketonu
4 3-etylo-2-metylo-5-nitroindol
5 *p*-nitrofenylohydrazon etylometyloketonu
6 2,3-dimetylo-5-nitroindol
7 *m*-chlorofenylohydrazon etylometyloketonu
8 6-chloro-2,3-dimetyloindol
9 *m*-nitrofenylohydrazon etylometyloketonu
10 2,3-dimetylo-4-nitroindol
11 2,3-dimetylo-6-nitroindol
12 fenylohydrazon benzylometyloketonu
13 3-fenylo-2-metyloindol
14 *p*-chlorofenylohydrazon etylometyloketonu
15 5-chloro-2,3-dimetyloindol

Tabela 6.7

1 N-tlenek dimetylo-*n*-butyloaminy (wodorotlenek trimetylo-*n*-butyloamoniowy)
2 N-tlenek dimetylo-*n*-amyloaminy (wodorotlenek trimetylo-*n*-amyloamoniowy)
3 N-tlenek dimetylo-(3-metylo)butyloaminy (wodorotlenek trimetylo-(3-metylo)butyloamoniowy)
4 N-tlenek dimetylo-(3-dimetylo)butyloaminy (wodorotlenek dimetylo-(3-dimetylo)butyloamoniowy)
5 1-buten
6 1-penten
7 3-metylo-1-buten
8 3,3-dimetylo-1-buten
9 metylojodek N-metyloindoliny
10 N,N-dimetylo-*o*-winyloanilina
11 metylojodek 2-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny
12 N,N-dimetylo-*o*-winylobenzyloamina
13 chlorowodorek N,N-dietylo-2-acetyloetyloaminy
14 metylowinyloketon
15 chlorowodorek N,N-dietylo-2-acetylopropyloaminy
16 2-acetylo-1-propen
17 N,N-dimetylo-2-acetylo-2-(*p*-chlorofenoksy)etyloamina
18 1-acetylo-1-*p*-chlorofenoksyetylen
19 N,N-dimetylo-2-acetylo-2-fenoksyetyloamina
20 1-benzoilo-1-fenoksyetylen

Tabela 8.1

1 bromek etylu
2 etylolit
3 bromek *n*-propylu

4 *n*-propylolit
5 chlorek *n*-propylu
6 *n*-propylolit
7 chlorek izopropylu
8 izopropylolit
9 bromek izopropylu
10 izopropylolit
11 bromek *n*-butylu
12 *n*-butylolit
13 chlorek *n*-butylu
14 *n*-butylolit
15 chlorek izobutylu
16 izobutylolit
17 chlorek *sec*-butylu
18 *sec*-butylolit

Tabela 8.2

1 jodek metylu
2 metylolit
3 bromek *n*-propylu
4 *n*-propylolit
5 bromek *n*-butylu
6 *n*-butylolit
7 chlorek *tert*-butylu
8 *tert*-butylolit
9 bromek *n*-pentylu
10 *n*-pentylolit
11 bromek *n*-heksylu
12 *n*-heksylolit

Tabela 8.3

1 chlorobenzen
2 fenylolit
3 bromobenzen
4 fenylolit
5 jodobenzen
6 fenylolit
7 4-bromotoluen
8 4-metylofenylolit

Tabela 8.4

1 bromobenzen
2 fenylolit
3 2-bromotoluen
4 2-metylofenylolit
5 2-bromonaftalen
6 2-naftylolit
7 1-bromonaftalen
8 1-naftylolit
9 2-bromometoksybenzen
10 2-metoksyfenylolit
11 3-jodofuran
12 3-furylolit

Tabela 8.5

1 metoksybenzen
2 2-metoksyfenylolit
3 bifenyl
4 4-bifenylolit
5 furan
6 2-furylolit

Tabela 8.6

1 *tert*-butylolit
2 2,2,4,4-tetrametylo-3-pentanon
3 2,2,4,4-tetrametylo-3-*tert*-butylo-3-pentanol
4 fenylolit
5 chalkon
6 1,1,3-trifenylo-2-propen-1-ol
7 3-pirydylometylolit
8 aldehyd octowy
9 3-(2-pirydylo)-2-propanol
10 3-pirydylometylolit
11 aldehyd benzoesowy
12 1-fenylo-2-(2-pirydylo)etanol

Tabela 8.7

1 fenylolit
2 kwas benzoesowy
3 1-naftylolit
4 kwas 1-naftoesowy
5 4-metylofenylolit
6 kwas *p*-toluilowy
7 2-furylolit
8 kwas 2-furanokarboksylowy
9 3-furylolit
10 kwas 3-furanokarboksylowy

Tabela 8.8

1 *n*-butylolit
2 2-*n*-butylopirydyna
3 fenylolit
4 2-fenylopirydyna

Tabela 8.9

1 chlorek *n*-propylu
2 *n*-propylosód
3 chlorek *n*-butylu
4 *n*-butylosód
5 chlorek *n*-pentylu
6 *n*-pentylosód
7 chlorek *n*-oktylu
8 *n*-oktylosód

Tabela 8.10

1 1-pentyn
2 1-pentynosód

3 1-heptyn
4 1-heptynosód
5 etynylobenzen
6 etynylofenylosód

Tabela 8.11

1 stilben
2 1,2-difenylo-1,2-disodioetan
3 6,6-difenylofulwen
4 6,6-difenylonetylo-5,6-disodiopentadien
5 1,1,2,3-tetrafenylopropen
6 1,1,2,3-tetrafenylo-1,2-disodiopropan
7 1,1-difenyloeten
8 1,1,4,4-tetrafenylo-1,4-disodiopropan

Tabela 8.12

1 bromek *n*-propylu
2 *n*-heksan
3 bromek *n*-butylu
4 *n*-oktan
5 bromek *n*-pentylu
6 *n*-dekan

Tabela 8.13

1 bromobenzen
2 bromek *n*-propylu
3 propylobenzen
4 jodobenzen
5 jodek *n*-oktadecylu
6 oktadecylobenzen
7 bromobenzen
8 bromek etylu
9 etylobenzen

Tabela 8.14

1 aceton
2 2-metylo-3-butyn-2-ol
3 keton etylowo-metylowy
4 2-metylo-4-pentyn-2-ol
5 cykloheksanon
6 1-etynocykloheksan-1-ol

Tabela 8.16

1 jodek metylu
2 jodek metylomagnezowy
3 bromek metylu
4 bromek metylomagnezowy
5 jodek etylu
6 jodek etylomagnezowy
7 bromek etylu
8 bromek etylomagnezowy
9 jodek propylu
10 jodek propylomagnezowy
11 bromek propylu
12 bromek propylomagnezowy
13 jodek *n*-butylu
14 jodek *n*-butylomagnezowy
15 bromek *n*-butylu
16 bromek *n*-butylomagnezowy
17 bromobenzen
18 bromek fenylomagnezowy
19 1-bromonaftalen
20 bromek 1-naftylomagnezowy
21 chlorek benzylu
22 chlorek benzylomagnezowy

Tabela 8.17

1 bromoeten
2 bromo(eteno)magnez
3 2-bromopropen
4 2-bromo(1-propeno)magnez
5 1-bromo-1-propen
6 1-bromo(1-propeno)magnez
7 1-bromo-2-metylopropen
8 1-bromo(2-metylopropeno)magnez
9 2-bromo-2-buten
10 2-bromo(2-buteno)magnez
11 2-bromo-3-metylo-2-buten
12 2-bromo(3-metylo-2-buteno)magnez

Tabela 8.18

1 1-bromo-1-heksyn
2 2-bromo(1-heksyno)magnez
3 1-bromo-5-metylo-1-heksyn
4 1-bromo(5-metylo-1-heksyno)magnez
5 1-chloro-5-metylo-1-heksyn
6 1-chloro(5-metylo-1-heksyno)magnez

Tabela 8.19

1 4-chloropirydyna
2 chlorek *4*-pirydylomagnezowy
3 3-bromopirydyna
4 bromek 3-pirydylomagnezowy
5 2-bromopirydyna
6 bromek 2-pirydylomagnezowy
7 2,3-dibromotiofen
8 bromek 2-(3-bromo)tiofenomagnezowy
9 2,5-dibromotiofen
10 bromek 2-(5-bromo)tiofenomagnezowy

Tabela 8.20

1 bromek heksylomagnezowy
2 aldehyd octowy
3 2-oktanol
4 bromek etylomagnezowy
5 aldehyd benzoesowy

6 1-fenylopropanol
7 bromek etylomagnezowy
8 aldehyd izokapronowy
9 7-metylo-3-heptanol
10 bromek etylomagnezowy
11 keton etylowo-metylowy
12 2-metylo-2-butanol
13 bromek *n*-butylomagnezowy
14 aceton
15 2-metylo-2-heksanol
16 chlorek benzylomagnezowy
17 aldehyd izokapronowy
18 1-fenylo-5-metylo-2-heptanol

Tabela 8.21

1 jodek metylomagnezowy
2 propionian etylu
3 2-metylo-2-butanol
4 jodek metylomagnezowy
5 maślan etylu
6 2-metylo-2-pentanol
7 bromek etylomagnezowy
8 octan etylu
9 3-metylo-3-pentanol
10 bromek fenylomagnezowy
11 benzoesan etylu
12 trifenylometanol

Tabela 8.22

1 bromek metylomagnezowy
2 chlorek benzoilu
3 keton fenylowo-metylowy
4 bromek metylomagnezowy
5 chlorek *p*-anizoilu
6 keton *p*-anizylowo-metylowy
7 bromek etylomagnezowy
8 chlorek acetylu
9 keton dietylowy
10 bromek etylomagnezowy
11 chlorek benzoilu
12 keton etylowo-fenylowy
13 bromek etylomagnezowy
14 chlorek 2-furoilu
15 keton etylowo-2-furylowy
16 bromek fenylomagnezowy
17 chlorek acetylu
18 acetofenon
19 bromek fenylomagnezowy
20 chlorek benzoilu
21 benzofenon

Tabela 8.23

1 bromek fenylomagnezowy
2 3-fenylopropanol
3 bromek 2-naftylomagnezowy
4 2-naftalenopropanol
5 bromek 1-naftylomagnezowy
6 1-naftalenopropanol

Tabela 8.24

1 bromek *n*-butylomagnezowy
2 kwas walerianowy
3 bromek fenylomagnezowy
4 kwas benzoesowy
5 chlorek benzylomagnezowy
6 kwas fenylooctowy
7 bromek *p*-metoksyfenylomagnezowy
8 kwas *p*-metoksybenzoesowy
9 bromek 1-naftylomagnezowy
10 kwas 1-naftoesowy

Tabela 8.25

1 jodek metylomagnezowy
2 1,1-dietoksyetan
3 eter etylowo-izopropylowy
4 bromek etylomagnezowy
5 1,1-dietoksyetan
6 eter *sec*-butylowo-etylowy
7 bromek etylomagnezowy
8 dietoksymetan
9 eter etylowo-propylowy
10 bromek *n*-propylomagnezowy
11 1,1-dietoksyetan
12 eter etylowo-*sec*-pentylowy (2-metylo-2-etoksybutan)

Tabela 8.26

1 2-acetylotiofen
2 ester etylowy kwasu 5-fenylo-2,4-pentadienowego
3 2-tiofenokarboaldehyd
4 ester etylowy kwasu 5-(*o*-metoksyfenylo)-2,4-pentadienowego
5 2-(3-metylo)tiofenokarboaldehyd
6 ester etylowy kwasu 5-(*p*-metoksyfenylo)-2,4-pentadienowego

Tabela 8.27

1 aldehyd benzoesowy
2 ester etylowy kwasu 2,3-dimetylo-3-(2-tienylo)-3-hydroksybutanowego
3 aldehyd *o*-metoksybenzoesowy
4 ester etylowy kwasu 2-metylo-3(2-tienylo)-3-hydroksybutanowego
5 aldehyd *m*-metoksybenzoesowy
6 ester etylowy kwasu 2-metylo-3-[2-(3-metylotienylo)]-3-hydroksybutanowego

7 aldehyd salicylowy
8 ester etylowy kwasu 5-(*p*-hydroksyfenylo)-2,4-pentadienowego

Tabela 8.28

1 aceton
2 ester *tert*-butylowy kwasu 3-hydroksy-3-metylobutanowego
3 cykloheksanon
4 ester *tert*-butylowy kwasu 2-cykloheksylo-2-hydroksyetanowego
5 keton izobutylowo-metylowy
6 ester *tert*-butylowy kwasu 3,5-dimetylo-3-hydroksyheksanowego
7 acetofenon
8 ester *tert*-butylowy kwasu 3-hydroksy-3-fenylobutanowego

Tabela 8.29

1 anilina
2 trichlorek merkuriobenzenodiazoniowy
3 *p*-toluidyna
4 trichlorek merkurio-*p*-metylobenzenodiazoniowy
5 *o*-toluidyna
6 trichlorek merkurio-*o*-metylobenzenodiazoniowy
7 1-naftyloamina
8 trichlorek merkurio-1-naftalenodiazoniowy

Tabela 8.30

1 trichlorek merkuriobenzenodiazoniowy
2 chlorek fenylortęciowy
3 trichlorek merkurio-*p*-metylobenzenodiazoniowy
4 chlorek *p*-tolilortęciowy
5 trichlorek merkurio-*o*-metylobenzenodiazoniowy
6 chlorek *o*-tolilortęciowy
7 trichlorek merkurio-1-naftalenodiazoniowy
8 chlorek 1-naftylortęciowy

Tabela 8.31

1 jodek metylomagnezowy
2 dimetylortęć
3 jodek etylomagnezowy
4 dietylortęć

Tabela 8.32

1 trichlorek merkuriobenzenodiazoniowy
2 difenylortęć
3 trichlorek merkurio-1-naftalenodiazoniowy
4 di(1-naftylo)rtęć
5 trichlorek merkurio-*p*-metylobenzenodiazoniowy
6 di(*p*-tolilo)rtęć
7 trichlorek merkurio-*p*-jodobenzenodiazoniowy
8 di(*p*-jodofenylo)rtęć

Tabela 8.33

1 kwas 2-furanokarboksylowy
2 chlorek 2-furylortęciowy
3 kwas 2-(5-bromofurano)karboksylowy
4 chlorek-2-(5-bromofurylo)rtęciowy
5 kwas 2-(5-metylofurano)karboksylowy
6 chlorek 2-(5-metylofurylo)rtęciowy

Tabela 8.34

1 chlorek 2-furylortęciowy
2 2-jodofuran
3 chlorek 3-furylortęciowy
4 3-jodofuran
5 chlorek 3-(2,5-dimetylofurylo)rtęciowy
6 2,5-dimetylo-3-jodofuran

Tabela 9.1

1 tetrahydrofuran
2 1,4-dibromobutan
3 2-metylotetrahydrofuran
4 1,4-dibromopentan
5 tetrahydropiran
6 1,5-dibromopentan

Tabela 9.2

1 chlorek acetylu
2 octan 4-chlorobutylu
3 chlorek propionylu
4 propionian 4-chlorobutylu
5 chlorek butyrylu
6 maślan 4-chlorobutylu
7 chlorek benzoilu
8 benzoesan 4-chlorobutylu

Tabela 9.3

1 ester metylowy kwasu 5-etoksy-3-oksowalerianowego
2 akryloilooctan metylu
3 ester etylowy kwasu 5-etoksy-2-metylo-3-oksowalerianowego
4 ester etylowy kwasu 2-metylo-3-on-4-pentenowego

Tabela 9.5

1 anilina
2 N-(2-hydroksyetylo)anilina
3 *o*-toluidyna
4 N-(2-hydroksyetylo)-*o*-toluidyna
5 *p*-toluidyna
6 N-(2-hydroksyetylo)-*p*-toluidyna
7 1-naftyloamina
8 N-(2-hydroksyetylo)-1-naftyloamina

Tabela 9.6

1 etyloamina
2 alkohol β-etyloamino-α-fenyloetylowy
3 dipropyloamina
4 alkohol β-dipropyloamino-α-fenyloetylowy
5 butyloamina
6 alkohol β-butyloamino-α-fenyloetylowy
7 dibutyloamina
8 alkohol β-dibutyloamino-α-fenyloetylowy

Tabela 9.7

1 1,1-dietoksyetan
2 eter etylowo-winylowy
3 1,1-dietoksypropan
4 1-etoksypropen
5 2,2-dietoksypropan
6 2-etoksypropen

Tabela 9.8

1 1,1-dietoksycyklopentan
2 1-etoksycyklopenten
3 1,1-dietoksycykloheksan
4 1-etoksycykloheksen

Tabela 9.9

1 kwas benzoesowy
2 benzoesan etylu
3 kwas salicylowy
4 salicylan etylu

Tabela 9.10

1 alkohol 2-chloroetylowy, 2-chloroetanol
2 ortomrówczan *tris*(2-chloroetylu)
3 alkohol propylowy
4 ortomrówczan tripropylu
5 alkohol 2-chloropropylowy, 2-chloropropanol
6 ortomrówczan *tris*(2-chloropropylu)
7 alkohol butylowy, butanol
8 ortomrówczan tributylu
9 2-metylopropanol
10 ortomrówczan triizobutylu
11 1-pentanol
12 ortomrówczan tripentylu

Tabela 9.11

1 anilina
2 ortomrówczan trimetylu
3 N-formylo-N-metyloanilina
4 ortomrówczan trietylu
5 N-etylo-N-formyloanilina
6 *m*-toluidyna
7 N-formylo-N-metylo-*m*-toluidyna
8 N-etylo-N-formylo-*m*-toluidyna
9 *p*-chloroanilina
10 N-formylo-N-metylo-*p*-chloroanilina
11 N-etylo-N-formylo-*p*-chloroanilina

Tabela 9.12

1 2-aminofenol, *o*-aminofenol
2 ortomrówczan trietylu
3 benzoksazol
4 ortooctan trietylu
5 2-metylobenzoksazol
6 ortopropionian trietylu
7 2-etylobenzoksazol
8 2-aminobenzenotiol, 2-aminotiofenol, *o*-aminotiofenol
9 benzotiazol
10 2-metylobenzotiazol
11 2-etylobenzotiazol

Tabela 9.13

1 alkohol *tert*-butylowy
2 chlorek *tert*-butylu
3 2-metylo-2-butanol
4 2-chloro-2-metylobutan
5 1-fenyloetanol
6 1-chloro-1-fenyloetan

Tabela 9.14

1 propanol, alkohol propylowy
2 1-chloropropan, chlorek propylu
3 2-propanol, alkohol izopropylowy
4 2-chloropropan, chlorek izopropylu
5 butanol, alkohol butylowy
6 1-chlorobutan, chlorek butylu
7 2-butanol, alkohol *sec*-butylowy
8 2-chlorobutan
9 1-pentanol
10 1-chloropentan

Tabela 9.15

1 cyklopentanol
2 chlorocyklopentan, chlorek cyklopentylu
3 cykloheksanol
4 chlorocykloheksan, chlorek cykloheksylu

Tabela 9.16

1 alkohol propylowy
2 1-bromopropan, bromek propylu
3 alkohol izopropylowy
4 2-bromopropan, bromek izopropylu
5 butanol, alkohol butylowy
6 1-bromobutan, bromek butylu
7 2-metylopropanol, alkohol izobutylowy
8 1-bromo-2-metylopropan, bromek izobutylu
9 2-butanol, alkohol *sec*-butylowy
10 2-bromobutan

11 2-fenyloetanol, alkohol β-fenyloetylowy, alkohol fenetylowy
12 1-bromo-2-fenyloetan, bromek β-fenyloetylu, bromek fenetylu

Tabela 9.17

1 etanol
2 bromoetan, bromek etylu
3 propanol, alkohol propylowy
4 1-bromopropan, bromek propylu
5 butanol, alkohol butylowy
6 1-bromobutan, bromek butylu
7 pentanol
8 1-bromopentan

Tabela 9.18

1 cykloheksanol
2 bromocykloheksan, bromek cykloheksylu
3 heptanol
4 1-bromoheptan
5 dodekanol
6 1-bromododekan

Tabela 9.19

1 metanol
2 jodometan, jodek metylu
3 etanol
4 jodoetan, jodek etylu
5 propanol, alkohol propylowy
6 1-jodopropan, jodek propylu
7 2-propanol, alkohol izopropylowy
8 2-jodopropan, jodek izopropylu
9 butanol, alkohol butylowy
10 1-jodobutan, jodek butylu
11 1-pentanol
12 1-jodopentan

Tabela 9.20

1 1-heksanol
2 1-chloroheksan
3 1-heptanol
4 1-chloroheptan
5 1-oktanol
6 1-chlorooktan

Tabela 9.21

1 1-fenyloetanol
2 1-chloro-1-fenyloetan
3 1-fenylopropanol
4 1-chloro-1-fenylopropan
5 1-fenylobutanol
6 1-chloro-1-fenylobutan
7 1-fenylopentanol
8 1-chloro-1-fenylopentan

Tabela 9.22

1 1-butanol, alkohol butylowy
2 1-chlorobutan, chlorek butylu
3 2-butanol, alkohol *sec*-butylowy
4 2-chlorobutan
5 2-metylopropanol, alkohol izobutylowy
6 1-chloro-2-metylopropan, chlorek izobutylu

Tabela 9.23

1 metanol
2 jodometan, jodek metylu
3 etanol
4 jodoetan, jodek etylu
5 1-propanol, alkohol propylowy
6 1-jodopropan, jodek propylu
7 1-butanol, alkohol butylowy
8 1-jodobutan, jodek butylu

Tabela 9.24

1 α,β-dimetylo-β-hydroksy-β-(2-tienylo)propionian etylu
2 α,β-dimetylo-β-(2-tienylo)akrylan etylu
3 α-metylo-β-hydroksy-β-(2-tienylo)propionian etylu
4 α-metylo-β-(2-tienylo)akrylan etylu
5 α-metylo-β-hydroksy-β-(3-metylo-2-tienylo)propionian etylu
6 α-metylo-β-(3-metylo-2-tienylo)akrylan etylu

Tabela 9.25

1 alkohol α,α-dimetylo-3-trifluorometylobenzylowy
2 α-metylo-3-trifluorometylostyren
3 alkohol α,α-dimetylo-4-fluoro-3-trifluorometylobenzylowy
4 4-fluoro-α-metylo-3-trifluorometylostyren
5 alkohol α-etylo-4-nitrobenzylowy
6 β-metylo-4-nitrostyren
7 3-*p*-metoksyfenylo-1-fenylopropanol
8 3-*p*-metoksyfenylo-1-fenylopropen
9 1-*p*-metoksyfenylo-3-fenylopropanol
10 1-*p*-metoksyfenylo-3-fenylopropen
11 3-fenylo-1-*p*-tolilopropanol
12 3-fenylo-1-*p*-tolilopropen
13 1-fenylo-3-*p*-tolilopropanol
14 1-fenylo-3-*p*-tolilopropen

Tabela 9.26

1 metanolan litowy
2 etanolan litowy
3 metanolan potasowy
4 etanolan sodowy
5 propanolan sodowy

6 2-metylo-2-propanolan sodowy, *tert*-butanolan sodowy
7 etanolan potasowy
8 2-metylo-2-propanolan potasowy, *tert*-butanolan potasowy
9 metanolan magnezowy
10 etanolan magnezowy

Tabela 9.27

1 kwas benzoesowy
2 chlorek benzoilu
3 kwas 4-nitrobenzoesowy, kwas *p*-nitrobenzoesowy
4 chlorek 4-nitrobenzoilu, chlorek *p*-nitrobenzoilu
5 kwas 4-metoksybenzoesowy, kwas *p*-metoksybenzoesowy, kwas anyżowy
6 chlorek 4-metoksybenzoilu, chlorek *p*-metoksybenzoilu, chlorek anizoilu
7 kwas fenylooctowy
8 chlorek kwasu fenylooctowego, chlorek fenyloacetylu
9 kwas cynamonowy
10 chlorek cynamoilu
11 kwas 2-furanokarboksylowy
12 chlorek 2-furoilu
13 kwas 3-furanokarboksylowy
14 chlorek 3-furoilu

Tabela 9.28

1 kwas akrylowy
2 chlorek akryloilu
3 kwas metakrylowy
4 chlorek metakryloilu

Tabela 9.29

1 chlorek walerylu
2 chlorek benzoilu
3 chlorek 2-bromobenzoilu, chlorek *o*-bromobenzoilu
4 chlorek 4-bromobenzoilu, chlorek *p*-bromobenzoilu
5 chlorek *p*-anizoilu
6 chlorek 4-nitrobenzoilu, chlorek *p*-nitrobenzoilu
7 chlorek 3,5-dinitrobenzoilu
8 chlorek kwasu fenylooctowego, chlorek fenyloacetylu
9 chlorek cynamoilu

Tabela 9.30

1 kwas mrówkowy
2 cyklopentanol
3 mrówczan cyklopentylu
4 cykloheksanol
5 mrówczan cykloheksylu
6 kwas octowy
7 octan cyklopentylu
8 octan cykloheksylu
9 kwas chlorooctowy
10 etanol
11 chlorooctan etylu
12 kwas krotonowy
13 krotonian etylu
14 kwas 3-bromo-2-bromometylopropionowy
15 3-bromo-2-bromometylopropionian etylu
16 kwas benzoesowy
17 benzoesan etylu
18 kwas szczawiowy
19 szczawian dietylu
20 kwas adypinowy
21 adypinian dietylu

Tabela 9.31

1 metyloamina
2 N-metyloamid kwasu mlekowego
3 dimetyloamina
4 N,N-dimetyloamid kwasu mlekowego
5 benzyloamina
6 N-benzyloamid kwasu mlekowego
7 piperydyna
8 piperydyd kwasu mlekowego
9 oktyloamina
10 N-oktyloamid kwasu mlekowego

Tabela 9.32

1 etylomalonian dietylu
2 diamid kwasu etylomalonowego
3 butylomalonian dietylu
4 diamid kwasu butylomalonowego
5 benzylomalonian dietylu
6 diamid kwasu benzylomalonowego

Tabela 9.33

1 bezwodnik masłowy
2 bezwodnik walerianowy
3 bezwodnik benzoesowy
4 bezwodnik 3-nitrobenzoesowy, bezwodnik *m*-nitrobenzoesowy
5 bezwodnik 4-nitrobenzoesowy, bezwodnik *p*-nitrobenzoesowy

Tabela 9.34

1 cykloheksanol
2 octan cykloheksylu
3 alkohol benzylowy
4 octan benzylu
5 (alkohol α-etylo-4-nitrobenzylowy), 1-*p*-nitrofenylopropanol
6 (octan α-etylo-4-nitrobenzylu), octan 1-*p*-nitrofenylopropylu

Tabela 9.35

1 fenol
2 octan fenylu
3 2-nitrofenol, *o*-nitrofenol
4 octan 2-nitrofenylu, octan *o*-nitrofenylu
5 4-nitrofenol, *p*-nitrofenol
6 octan 4-nitrofenylu, octan *p*-nitrofenylu
7 1-naftol
8 octan 1-naftylu
9 2-naftol
10 octan 2-naftylu

Tabela 10.2

1 6-(2-furylo)-2-metylonikotynian etylu
2 6-(2-furylo)-3-hydroksymetylo-2-metylopirydyna
3 6-(3-furylo)-2-metylonikotynian etylu
4 6-(3-furylo)-3-hydroksymetylo-2-metylopirydyna
5 1-benzoilopiperydyna, N-benzoilopiperydyna
6 1-benzylopiperydyna, N-benzylopiperydyna
7 1-acetylo-1,2,3,4-tetrahydrochinolina
8 1-etylo-1,2,3,4-tetrahydrochinolina
9 dietyloamid kwasu nikotynowego
10 3-dietyloaminometylopirydyna
11 kwas fenylooctowy
12 2-fenyloetanol, alkohol β-fenyloetylowy, alkohol fenetylowy
13 (3-fenylo-1-*p*-tolilo-2-propen-1-on)
14 3-fenylo-1-*p*-tolilopropanol
15 1-fenylo-3-*p*-tolilo-2-propen-1-on
16 1-fenylo-3-*p*-tolilopropanol

Tabela 10.3

1 aldehyd cynamonowy
2 alkohol cynamylowy
3 aldehyd 4-nitrobenzoesowy, aldehyd *p*-nitrobenzocsowy, *p*-nitrobenzaldehyd
4 alkohol 4-nitrobenzylowy, alkohol *p*-nitrobenzylowy
5 benzofenon
6 alkohol benzhydrylowy

Tabela 10.4

1 acetylooctan etylu
2 glikol etylenowy
3 acetal etylenowy acetylooctanu etylu
4 aldehyd benzoesowy, benzaldehyd
5 2-fenylo-1,3-dioksolan, acetal etylenowy benzaldehydu
6 acetofenon
7 1-butanol
8 1,1-dibutoksy-1-fenyloetan, acetal dibutylowy acetofenonu
9 cykloheksanon
10 1,1-dibutoksycykloheksan, acetal dibutylowy cykloheksanonu
11 3-pentanon, keton dietylowy
12 3,3-dibutoksypentan, acetal dibutylowy pentanonu

Tabela 10.5

1 2-acetylofuran
2 oksym 2-acetylofuranu
3 2-furylopropyloketon
4 oksym 2-furylopropyloketonu
5 butylo-2-furyloketon
6 oksym butylo-2-furyloketonu

Tabela 10.6

1 cyklopentanon
2 pirolidyna
3 1-N-pirolidynylocyklopenten
4 cykloheksanon
5 1-N-pirolidynylocykloheksen
6 cyklooktanon
7 1-N-pirolidynylocyklookten
8 2-metylocykloheksanon
9 3-metylo-2-N-pirolidynylocykloheksen
10 2-fenylocykloheksanon
11 3-fenylo-2-N-pirolidynylocykloheksen
12 acetylooctan etylu
13 piperydyna
14 β-N-piperydynokrotonian etylu

Tabela 10.7

1 aceton
2 nadchloran pirolidyniowy
3 nadchloran N-izopropylidenopirolidyniowy
4 etylometyloketon
5 nadchloran N-2-butylidenopirolidyniowy
6 cykloheksanon
7 nadchloran morfoliniowy
8 nadchloran N-cykloheksylidenomorfoliniowy
9 aldehyd 2-furylowy, furoaldehyd
10 nadchloran N-furfulidenopirolidyniowy
11 aldehyd benzoesowy, benzaldehyd
12 nadchloran N-benzylidenopirolidyniowy

Tabela 10.8

1 propanal, aldehyd propionowy
2 2-furfulidenopropanal
3 butanal, aldehyd masłowy
4 2-furfulidenobutanal
5 3-metylobutanal
6 2-furfulideno-3-metylobutanal

Tabela 10.9

1 aldehyd 5-nitro-2-tienylowy
2 acetofenon

3 1-fenylo-3-(5-nitro-2-tienylo)propen-1-on
4 aldehyd benzoesowy, benzaldehyd
5 2-acetylo-5-nitrotiofen
6 3-fenylo-1-(5-nitro-2-tienylo)propen-1-on
7 aldehyd anyżowy, aldehyd 4-metoksybenzoesowy
8 3-(4-metoksyfenylo)-1-(5-nitro-2-tienylo)propen-1-on
9 aldehyd cynamonowy
10 5-fenylo-1-(5-nitro-2-tienylo)-2,4-pentadien-1-on

Tabela 10.10

1 aldehyd 2-furylowy, furoaldehyd
2 2-acetylofuran
3 1,3-di(2-furylo)propen-1-on
4 4-metoksyacetofenon, *p*-metoksyacetofenon
5 3-(2-furylo)-1-(4-metoksyfenylo)propen-1-on
3-(2-furylo)-1-*p*-metoksyfenylopropen-1-on
6 2-acetylopirydyna
7 3-(2-furylo)-1-(2-pirydylo)propen-1-on
8 aldehyd benzoesowy, benzaldehyd
9 3-fenylo-1-(2-furylo)propen-1-on
10 4-metyloacetofenon, *p*-metyloacetofenon
11 3-fenylo-1-*p*-tolilopropen-1-on
12 3-fenylo-1-(2-pirydylo)propen-1-on
13 3-acetylopirydyna
14 3-fenylo-1-(3-pirydylo)propen-1-on
15 4-acetylopirydyna
16 3-fenylo-1-(4-pirydylo)propen-1-on
17 aldehyd *p*-toluilowy, aldehyd 4-metylobenzoesowy
18 acetofenon
19 1-fenylo-3-*p*-tolilopropen-1-on
20 aldehyd anyżowy, aldehyd 4-metoksybenzoesowy
21 1-(2-furylo)-3-(4-metoksyfenylo)propen-1-on
22 3-(4-metoksyfenylo)-1-(4-pirydylo)propen-1-on
23 aldehyd β-(2-furylo)akrylowy
24 1,5-di(2-furylo)-2,4-pentadien-1-on

Tabela 10.11

1 heptanal
2 1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)heksan
3 dekanal
4 1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)nonan
5 undekanal
6 1,1,1-*tris*(hydroksymetylo)dekan

Tabela 10.12

1 aldehyd 2-furylowy, furoaldehyd
2 nitroetan
3 1-(2-furylo)-2-nitro-1-propen
4 1-nitropropan
5 1-(2-furylo)-2-nitro-1-buten
6 aldehyd benzoesowy, benzaldehyd
7 β-metylo-β-nitrostyren
8 β-etylo-β-nitrostyren
9 2-pirydylooctan etylu
10 (*E*)-3-fenylo-2-(2-pirydylo)propenonian etylu, α-(2-pirydylo)cynamonian etylu
11 jodek (1-metylopirydynio-2-)octanu etylu
12 jodek (*Z*)-3-fenylo-2-(1-metylopirydynio-2)propenonianu etylu
13 4-pirydylooctan etylu
14 (*E*)-3-fenylo-2-(4-pirydylo)propenonian etylu, α-(4-pirydylo)cynamonian etylu
15 aldehyd 4-dimetyloaminobenzoesowy
16 (*E*)-3-(4-dimetyloaminofenylo)-2-(2-pirydylo)-propenonian etylu, *p*-dimetyloamino-α-(2-pirydylo)cynamonian etylu
17 (*E*)-3-(4-dimetyloaminofenylo)-2-(4-pirydylo)-propenonian etylu, *p*-dimetyloamino-α-(4-pirydylo)cynamonian etylu
18 aldehyd 2-pirydylowy, aldehyd pikolinowy
19 fenylonitrometan
20 2-fenylo-2-nitro-1-(2-pirydylo)etanol, α-(α-nitrobenzylo)-2-pirydylometanol
21 aldehyd 3-pirydylowy, aldehyd nikotynowy
22 2-fenylo-2-nitro-1-(3-pirydylo)etanol, α-(α-nitrobenzylo)-3-pirydylometanol
23 aldehyd 2-chinolilowy
24 2-fenylo-2-nitro-1-(2-chinolilo)etanol, α-(α-nitrobenzylo)-2-chinolilometanol

Tabela 10.13

1 4-heptanon, di-*n*-propyloketon
2 cyjanooctan etylu
3 2-cyjano-3-propylo-2-heksenonian etylu
4 cykloheksanon
5 cykloheksylidenocyjanooctan etylu
6 2-heptanon
7 2-cyjano-3-metylo-2-oktenonian etylu
8 acetofenon
9 2-cyjano-3-fenylo-3-metylopropenonian etylu, α-cyjano-β-metylocynamonian etylu
10 propiofenon
11 2-cyjano-3-etylo-3-fenylopropenonian etylu, α-cyjano-β-etylocynamonian etylu
12 aldehyd benzoesowy, benzaldehyd
13 nitrometan
14 β-nitrostyren
15 nitroetan
16 β-metylo-β-nitrostyren
17 aldehyd anyżowy, aldehyd 4-metoksybenzoesowy
18 4-metoksy-β-metylo-β-nitrostyren
19 4-metoksy-β-nitrostyren

Tabela 10.14

1 aldehyd benzoesowy, benzaldehyd
2 kwas malonowy
3 kwas cynamonowy
4 kwas malonoamonowy
5 amid kwasu cynamonowego
6 aldehyd 4-dimetyloaminobenzoesowy, *p*-dimetyloaminobenzaldehyd
7 wodoromalonian metylu
8 4-dimetyloaminocynamonian metylu
p-dimetyloaminocynamonian metylu
9 aldehyd 3-nitrobenzoesowy, *m*-nitrobenzaldehyd
10 3-nitrocynamonian metylu, *m*-nitrocynamonian metylu
11 piperonal
12 kwas 3,4-metylenodioksycynamonowy
13 aldehyd 2-furylowy, furoaldehyd
14 kwas β-(2-furylo)akrylowy

Tabela 10.15

1 octan etylu
2 acetylooctan etylu
3 octan propylu
4 acetylooctan propylu
5 octan butylu
6 acetylooctan butylu
7 propionian etylu
8 α-propinylopropionian etylu
9 maślan etylu
10 α-butyrylomaślan etylu
11 izomaślan etylu
12 izobutyryloizomaślan etylu

Tabela 10.16

1 ester etylowy kwasu 2-furanokarboksylowego
2 octan etylu
3 2-furoilooctan etylu
4 ester etylowy kwasu 3-furanokarboksylowego
5 3-furoilooctan etylu
6 propionian etylu
7 α-(2-furoilo)propionian etylu
8 benzoesan metylu
9 propionian metylu
10 α-benzoilopropionian metylu
11 ester metylowy kwasu 2-furanokarboksylowego
12 α-(2-furoilo)propionian metylu
13 szczawian dietylu
14 izomaślan etylu
15 2-etoksalilo-2-metylopropionian etylu

Tabela 11.1

1 anilina
2 fenol
3 4-metyloanilina, *p*-toluidyna, *p*-metyloanilina
4 4-metylofenol, *p*-krezol, *p*-metylofenol
5 3-chloroanilina, *m*-chloroanilina
6 3-chlorofenol, *m*-chlorofenol
7 2-metyloanilina, *o*-toluidyna, *o*-metyloanilina
8 2-metylofenol, *o*-krezol, *o*-metylofenol
9 3-metyloanilina, *m*-toluidyna, *m*-metyloanilina
10 3-metylofenol, *m*-krezol, *m*-metylofenol
11 3-bromoanilina, *m*-bromoanilina
12 3-bromofenol, *m*-bromofenol
13 kwas 4-aminofenylooctowy, kwas *p*-aminofenylooctowy
14 kwas 4-hydroksyfenylooctowy, kwas *p*-hydroksyfenylooctowy
15 2-metoksyanilina, *o*-metoksyanilina, *o*-anizydyna
16 2-metoksyfenol, *o*-metoksyfenol, gwajakol

Tabela 11.2

1 4-metyloanilina, *p*-toluidyna, *p*-metyloanilina
2 eter metylowo-4-metylofenylowy, eter metylowo-*p*-toluilowy
3 eter etylowo-4-metylofenylowy, eter etylowo-*p*-toluilowy
4 2-metyloanilina, *o*-toluidyna, *o*-metyloanilina
5 eter metylowo-2-metylofenylowy, eter metylowo-*o*-toluilowy
6 eter etylowo-2-metylofenylowy, eter etylowo-*o*-toluilowy
7 1-naftyloamina
8 eter metylowo-1-naftylowy
9 eter etylowo-1-naftylowy
10 2-naftyloamina
11 eter metylowo-2-naftylowy
12 eter etylowo-2-naftylowy

Tabela 11.3

1 3-bromoanilina, *m*-bromoanilina
2 octan 3-bromofenylowy, octan *m*-bromofenylowy
3 3-jodoanilina, *m*-jodoanilina
4 octan 3-jodofenylowy, octan *m*-jodofenylowy

Tabela 11.4

1 3-aminobenzyloamina, *m*-aminobenzyloamina
2 benzyloamina
3 2-(2-aminofenylo)etyloamina
4 2-fenyloetyloamina
5 1-(4-aminofenylo)-2-aminopropan
6 1-fenylo-2-aminopropan
7 2,5-dichloroanilina
8 1,4-dichlorobenzen, *p*-dichlorobenzen
9 2-metyloanilina, 2-toluidyna, *o*-toluidyna
10 toluen, metylobenzen
11 3-nitroanilina, *m*-nitroanilina

12 nitrobenzen
13 2-chloroanilina, *o*-chloroanilina
14 chlorobenzen
15 4-metoksyanilina, *p*-metoksyanilina, *p*-anizydyna
16 metoksybenzen, anizol
17 2-etoksyanilina
18 etoksybenzen
19 kwas 2-aminobenzoesowy, kwas *o*-aminobenzoesowy, kwas antranilowy
20 kwas benzoesowy
21 4-bromoanilina, *p*-bromoanilina
22 bromobenzen
23 4-aminoacetofenon, *p*-aminoacetofenon, keton metylowo-4-aminofenylowy
24 acetofenon, keton metylowo-fenylowy
25 2-nitro-1-naftyloamina
26 2-nitronaftalen
27 1-naftyloamina
28 naftalen
29 4,4′-diaminobifenyl
30 bifenyl
31 3,3′-dimetoksy-4,4′-diaminobifenyl
32 3,3′dimetoksybifenyl
33 3,3′-dimetylo-4,4′-diaminobifenyl
34 3,3′-dimetylobifenyl
35 eter fenylowo-2-aminofenylowy
36 eter difenylowy
37 1-aminoantrachinon
38 antrachinon

Tabela 11.5

1 3-metyloanilina, *m*-toluidyna
2 3-chlorotoluen, *m*-chlorotoluen
3 4-metyloanilina, *p*-toluidyna, *p*-metyloanilina
4 4-chlorotoluen, *p*-chlorotoluen
5 3-nitroanilina, *m*-nitroanilina
6 3-nitrochlorobenzen, *m*-nitrochlorobenzen
7 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
8 1,4-dichlorobenzen, *p*-dichlorobenzen
9 4-bromoanilina, *p*-bromoanilina
10 1-chloro-4-bromobenzen, *p*-chlorobromobenzen
11 4-jodoanilina, *p*-jodoanilina
12 1-chloro-4-jodobenzen, *p*-chlorojodobenzen
13 2-chloroanilina, *o*-chloroanilina
14 1,2-dichlorobenzen, *o*-dichlorobenzen
15 2-nitroanilina, *o*-nitroanilina
16 1-nitro-2-chlorobenzen, *o*-nitrochlorobenzen
17 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
18 1-nitro-4-chlorobenzen, *p*-nitrochlorobenzen

Tabela 11.6

1 3-metyloanilina, *m*-toluidyna
2 3-bromotoluen
3 2-metyloanilina, *o*-metyloanilina, *o*-toluidyna
4 2-bromotoluen
5 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
6 1-chloro-4-bromobenzen, *p*-chlorobromobenzen
7 2-chloroanilina, *o*-chloroanilina
8 1-chloro-2-bromobenzen, *o*-chlorobromobenzen
9 3-chloroanilina, *m*-chloroanilina
10 1-chloro-3-bromobenzen, *m*-chlorobromobenzen
11 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
12 1-bromo-4-nitrobenzen, *p*-bromonitrobenzen
13 3-bromoanilina, *m*-bromoanilina
14 1,3-dibromobenzen, *m*-dibromobenzen
15 3-nitroanilina, *m*-nitroanilina
16 1-bromo-3-nitrobenzen, *m*-bromonitrobenzen

Tabela 11.7

1 2-nitroanilina, *o*-nitroanilina
2 1-jodo-2-nitrobenzen, *o*-jodonitrobenzen
3 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
4 1-jodo-4-nitrobenzen, *p*-jodonitrobenzen
5 4-jodoanilina, *p*-jodoanilina
6 1,4-dijodobenzen, *p*-dijodobenzen
7 anilina
8 jodobenzen
9 4-metyloanilina, *p*-metyloanilina, *p*-toluidyna
10 4-jodotoluen, *p*-jodotoluen
11 2,4-dinitro-1-naftyloamina
12 1-jodo-2,4-dinitronaftalen

Tabela 11.8

1 anilina
2 cyjanek benzylu, benzonitryl
3 2-metyloanilina, *o*-metyloanilina, *o*-toluidyna
4 cyjanek 2-metylobenzylu, *o*-tolilonitryl
5 4-metyloanilina, *p*-metyloanilina, *p*-toluidyna
6 cyjanek 4-metylobenzylu, *p*-tolilonitryl
7 2-chloroanilina, *o*-chloroanilina
8 cyjanek 2-chlorobenzylu
9 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
10 cyjanek 4-chlorobenzylu
11 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
12 cyjanek 4-nitrobenzylu

Tabela 11.9

1 anilina
2 fluorobenzen
3 4-metyloanilina, *p*-metyloanilina, *p*-toluidyna
4 1-fluoro-4-metylobenzen, *p*-fluorotoluen
5 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
6 1-chloro-4-fluorobenzen, *p*-chlorofluorobenzen
7 3-nitroanilina, *m*-nitroanilina
8 1-fluoro-3-nitrobenzen
9 3-aminofenol
10 3-fluorofenol, *m*-fluorofenol
11 kwas 2-aminobenzoesowy, kwas antranilowy

12 kwas 2-fluorobenzoesowy, kwas *o*-fluorobenzoesowy
13 kwas 4-aminobenzoesowy, kwas *p*-aminobenzoesowy
14 kwas 4-fluorobenzoesowy, kwas *p*-fluorobenzoesowy

Tabela 11.10

1 anilina
2 kwas fenyloarsonowy
3 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
4 kwas 4-chlorofenyloarsonowy, kwas *p*-chlorofenyloarsonowy
5 2-chloroanilina, *o*-chloroanilina
6 kwas 2-chlorofenyloarsonowy, kwas *o*-chlorofenyloarsonowy
7 4-metyloanilina, *p*-metyloanilina, *p*-toluidyna
8 kwas 4-metylofenyloarsonowy, kwas *p*-tolilo-arsonowy
9 2-nitroanilina, *o*-nitroanilina
10 kwas 2-nitrofenyloarsonowy, kwas *o*-nitrofenyloarsonowy
11 3-nitroanilina, *m*-nitroanilina
12 kwas 3-nitrofenyloarsonowy, kwas *m*-nitrofenyloarsonowy
13 2-metyloanilina, *o*-metyloanilina, *o*-toluidyna
14 kwas 2-metylofenyloarsonowy, kwas *o*-toliloarsonowy
15 4-etoksyanilina, *p*-etoksyanilina
16 kwas 4-etoksyfenyloarsonowy, kwas *p*-etoksyfenyloarsonowy
17 4-aminoacetofenon, *p*-aminoacetofenon
18 kwas 4-acetylofenyloarsonowy, kwas *p*-acetylofenyloarsonowy

Tabela 11.11

1 2-nitroanilina, *o*-nitroanilina
2 1,2-dinitrobenzen, *o*-dinitrobenzen
3 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
4 1,4-dinitrobenzen, *p*-dinitrobenzen
5 4-metoksyanilina, *p*-metoksyanilina, *p*-anizydyna
6 1-nitro-4-metoksybenzen, 4-nitroanizol, *p*-nitroanizol
7 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
8 1-chloro-4-nitrobenzen, *p*-chloronitrobenzen
9 2-naftyloamina
10 2-nitronaftalen
11 6-nitro-2-naftyloamina
12 2,6-dinitronaftalen
13 8-nitro-2-naftyloamina
14 1,7-dinitronaftalen

Tabela 11.12

1 anilina
2 bifenyl
3 2-nitroanilina, *o*-nitroanilina
4 2-nitrobifenyl
5 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
6 4-nitrobifenyl
7 3-chloroanilina, *m*-chloroanilina
8 3-chlorobifenyl
9 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
10 4-chlorobifenyl
11 4-bromoanilina, *p*-bromoanilina
12 4-bromobifenyl
13 4-metyloanilina, *p*-metyloanilina, *p*-toluidyna
14 4-metylobifenyl
15 4-etoksyanilina, *p*-etoksyanilina
16 4-etoksybifenyl
17 2-nitroacetanilid, *o*-nitroacetanilid
18 2-nitrobifenyl
19 3-nitroacetanilid, *m*-nitroacetanilid
20 3-nitrobifenyl

Tabela 11.13

1 1-aminobenzofenon, keton *o*-aminofenylowo-fenylowy
2 fluorenon-9
3 kwas *o*-amino-α-fenylocynamonowy
4 kwas fenantreno-9-karboksylowy
5 fenylo-2-aminofenylometyloamina
6 N-metylokarbazol
7 sulfid fenylowo-2-aminofenylowy
8 dibenzotiofen
9 eter fenylowo-2-aminofenylowy
10 dibenzofuran
11 N-metylo-2-aminobenzanilid, N-metylo-N-fenylo-2-aminobenzamid
12 N-metylo-5,6-dihydrofenantryd-6-on

Tabela 11.14

1 4-chloroanilina, *p*-chloroanilina
2 metylowinyloketon
3 1-(4-chlorofenylo)-2-chlorobutan-3-on
4 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
5 1-(4-nitrofenylo)-2-chlorobutan-3-on
6 kwas 4-aminobenzoesowy, kwas *p*-aminobenzoesowy
7 1-(4-karboksyfenylo)-2-chlorobutan-3-on
8 anilina
9 cyjanek winylu, akrylonitryl
10 1-chloro-2-fenylopropionitryl
11 4-metyloanilina, *p*-toluidyna
12 akrylan metylu, ester metylowy kwasu etenokarboksylowego
13 1-chloro-2-(4-metylofenylo)propionian metylu
14 bromek winylu, bromoeten
15 1,1-dibromo-2-(4-nitrofenylo)etan

16 cynamonian metylu, β-fenyloakrylan metylu
17 α-(4-chlorofenylo)-β-chlorohydrocynamonian metylu

Tabela 11.15

1 2-amino-5-bromoacetofenon
2 4-hydroksy-6-bromocynnolina
3 2-amino-5-chloroacetofenon
4 4-hydroksy-6-chlorocynnolina
5 bromek 2-aminofenacylu
6 3-bromo-4-hydroksycynnolina

Tabela 11.16

1 anilina
2 fenylohydrazon aldehydu 4-nitrobenzoesowego
3 1,5-difenylo-3-(4-nitrofenylo)formazan
4 4-nitroanilina, *p*-nitroanilina
5 fenylohydrazon aldehydu benzoesowego
6 3,5-difenylo-1-(4-nitrofenylo)formazan
7 4-bromoanilina, *p*-bromoanilina
8 fenylohydrazon aldehydu 4-bromobenzoesowego
9 5-fenylo-1,3-di(4-bromofenylo)formazan
10 3-aminopirydyna
11 fenylohydrazon aldehydu benzoesowego
12 3,5-difenylo-1-(3′-pirydylo)formazan

Tabela 11.17

1 N-metyloanilina
2 N-nitrozometyloanilina
3 2,N-dimetyloanilina, N-metylo-*o*-toluidyna
4 N-nitrozo-N-metylo-*o*-toluidyna, N-nitrozo-2,N-dimetyloanilina
5 piperydyna
6 N-nitrozopiperydyna
7 dietyloamina
8 N-nitrozodietyloamina
9 dimetyloamina
10 N-nitrozodimetyloamina
11 metylo-*n*-propyloamina
12 N-nitrozometylo-*n*-propyloamina

Tabela 11.18

1 1,1-di-*n*-propylobutanokarbonoamid
2 kwas 1,1-di-*n*-propylobutano-1-karboksylowy
3 1,1-di-*n*-butylopentanokarbonoamid
4 kwas 1,1-di-*n*-butylopentano-1-karboksylowy
5 1,1-di-*n*-pentyloheksanokarbonoamid
6 kwas 1,1-di-*n*-pentyloheksano-1-karboksylowy
7 1-metylo-1-*n*-heptylooktanokarbonoamid
8 kwas 1-metylo-1-*n*-heptylooktano-1-karboksylowy
9 1,1-dimetyloetanokarbonoamid, amid kwasu trimetylooctowego
10 kwas 1,1-dimetyloctano-1-karboksylowy, kwas trimetylooctowy

Tabela 11.19

1 chlorek butano-1,4-dikarbonylu, chlorek adypilu
2 tetrametyleno-*bis*-diazoketon
3 chlorek oktano-1,8-dikarbonylu, chlorek sebacoilu
4 oktametyleno-*bis*-diazoketon
5 chlorek dekano-1,10-dikarbonylu
6 dekametyleno-*bis*-diazoketon
7 chlorek 1-naftoilu
8 1-naftylodiazoketon
9 chlorek benzoilu
10 fenylodiazoketon
11 chlorek 4-metoksybenzoilu
12 4-metoksyfenylodiazoketon

Tabela 11.20

1 oktametyleno-*bis*-diazoketon
2 kwas dekano-1,10-dikarboksylowy
3 oktametyleno-*bis*-diazoketon
4 dekano-1,10-dikarbonoamid
5 chlorek 2-tiofenokarbonylu
6 2-tienylooctan etylu
7 chlorek 2-tiofenokarbonylu
8 2-tienylooctan metylu
9 chlorek 3-benzotiofenokarbonylu
10 kwas 3-benzotiofenooctowy

Tabela 11.21

1 tetrametyleno-*bis*-diazoketon
2 1,8-dichlorooktano-2,7-dion
3 oktametyleno-*bis*-diazoketon
4 1,12-dichlorododekano-2,11-dion
5 dekametyleno-*bis*-diazoketon
6 1,14-dichlorotetradekano-2,13-dion
7 1-naftylodiazoketon
8 keton chlorometylowo-1-naftylowy
9 chlorek 2-furanokarbonylu
10 keton chlorometylowo-2-furylowy
11 chlorek kwasu 3-etylooksolan-2-on-4-karboksylowego
12 3-etylo-4-(1′-keto-2′,2′-dibromo)etylooksolan-2-on

Tabela 11.22

1 fenylodiazoketon
2 keton etoksymetylowo-fenylowy
3 keton izopropoksymetylowo-fenylowy
4 4-metoksyfenylodiazoketon
5 keton metoksymetylowo-4-metoksyfenylowy
6 keton *tert*-butoksymetylowo-4-metoksyfenylowy

Tabela 11.23

1 kwas 2-naftoesowy
2 2-naftyloamina
3 kwas 3-nitrobenzoesowy, kwas *m*-nitrobenzoesowy
4 3-nitroanilina, *m*-nitroanilina
5 kwas *p* toluilowy
6 4-metyloanilina, *p*-toluidyna

Tabela 11.24

1 cykloheksanokarbonoamid
2 N-cykloheksylokarbaminian *tert*-butylu
3 cyklobutanokarbonoamid
4 N-cyklobutylokarbaminian *tert*-butylu
5 benzamid, benzenokarbonoamid
6 N-fenylokarbaminian *tert*-butylu
7 4-chlorobenzamid, *p*-chlorobenzamid, 4-chlorobenzenokarbonoamid
8 N-4-chlorofenylokarbaminian *tert*-butylu

Tabela 11.25

1 3-metylo-4-aminofenol
2 metylo-*p*-benzochinon
3 3,5-dimetylo-4-aminofenol
4 2,6-dimetylo-*p*-benzochinon
5 2,6-dimetyloanilina
6 2,6-dimetylo-*p*-benzochinon
7 2-metylo-6-metoksyanilina
8 2-metylo-6-metoksy-*p*-benzochinon
9 2-etoksy-5-metyloanilina
10 2-etoksy-5-metylo-*p*-benzochinon

Tabela 11.26

1 4-metyloanilina, *p*-toluidyna
2 izocyjanek 4-metylofenylowy
3 3-(N,N-dietyloamino)propyloamina, 1-amino-3-N,N-dietyloaminopropan
4 izocyjanek 3-N,N-dietyloaminopropylu, 3-N-N-dietyloaminopropyloizonitryl
5 1-amino-2-N,N-dietyloaminoetan, N,N-dietyloetylenodiamina
6 izocyjanek 2-N,N-dietyloaminoetylu, 2-N,N-dietyloaminoetyloizonitryl
7 1-amino-3-N,N-dimetyloaminopropan, N,N-dimetylotrimetylenodiamina
8 izocyjanek 3-N,N-dimetyloaminopropylu, 3-N,N-dimetylopropyloizonitryl

Tabela 11.27

1 chlorek trietylobenzyloamoniowy
2 trietyloamina
3 chlorek dimetylodibenzyloamoniowy
4 N,N-dimetylobenzyloamina
5 chlorek dimetylobenzylo-2-fenyloetyloamoniowy
6 N,N-dimetylo-2-fenyloetyloamina
7 chlorek N-metylo-N-benzylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliniowy
8 N-metylo-1,2,3,4-tetrahydroizochinolina

Tabela 11.28

1 chlorek allilometylodibenzyloamoniowy
2 allilometylo-1,2-difenyloetyloamina
3 chlorek butyn-2-ylometylodibenzyloamoniowy
4 benzylometylo-1-benzylobutyn-2-ylo-amina
5 bromek dimetylobenzylofenacyloamoniowy
6 N,N-dimetylo(α-benzoilo-β-fenylo)etyloamina
7 bromek dimetylo-4-metoksybenzylofenacyloamoniowy
8 N,N-dimetylo-[α-benzoilo-β-(4′-metoksy)fenylo]etyloamina
9 bromek dimetylo-4-bromobenzylo-4-bromofenacyloamoniowy
10 N,N-dimetylo-[α-(4-bromo)benzoilo-β-(4-bromo)fenylo]etyloamina
11 bromek N-benzylo-N-fenacylopiperydyniowy
12 N-(α-benzoilo-β-fenylo)etylopiperydyna

Tabela 11.29

1 jodek trimetylobenzyloamoniowy
2 N,N-dimetylo-*o*-metylobenzyloamina
3 jodek dimetylodibenzyloamoniowy
4 N,N-dimetylo-2-metylobenzhydryloamina
5 jodek trimetylobenzhydryloamoniowy
6 N,N-dimetylo-2-benzhydrylometyloamina
7 jodek trimetylo-*o*-metylobenzyloamoniowy
8 N,N-dimetylo-2,3-dimetylobenzyloamina

Tabela 11.30

1 dietyloamina
2 etylenoimina, azirydyna
3 N,N-dietyloetylenodiamina, 1-amino-2-N,N-dietyloaminoetan
4 di-*n*-butyloamina
5 N,N-dibutyloetylenodiamina, 1-amino-2-N,N-di-*n*-butyloaminoetan
6 N-metyloanilina
7 N-metylo-N-fenyloetylenodiamina, 1-amino-2-(N-metylo-N-fenylo)aminoetan
8 benzyloamina
9 N-benzyloetylenodiamina, 1-amino-2-benzyloaminoetan
10 anilina
11 N-fenyloetylenodiamina, 1-amino-2-fenyloaminoetan

Tabela 11.31

1 N-benzoilo-2,6-dimetylopiperydyna
2 2,6-dibromoheptan
3 N-*n*-butylobenzamid, N-*n*-butylobenzenokarbonoamid
4 bromek *n*-butylu, 1-bromobutan
5 N-benzoilo-1-metylo-2-fenyloetyloamina
6 2-bromo-n-propylobenzen

Tabela 11.32

1 chlorek benzylu
2 N-benzyloftalimid
3 bromek 2-fenyloetylu
4 N-2-fenyloetyloftalimid
5 1-chloro-2-buten
6 N-buten-2-yloftalimid, 1-ftalimido-2-buten
7 3-chloro-1-buten
8 N-(1-metylo)propen-2-yloftalimid, 3-ftalimido-1-buten
9 4-chloro-1-buten
10 N-buten-3-yloftalimid, 4-ftalimido-1-buten
11 2-chlorocykloheksanon
12 N-(2-ketocykloheksylo)ftalimid, 2-ftalimidocykloheksanon
13 3-bromopropionitryl, cyjanek 3-bromopropylu
14 N-(3-cyjanopropylo)ftalimid, 3-ftalimidopropionitryl, cyjanek 3-ftalimidopropylu

Tabela 11.33

1 N-benzyloftalimid
2 benzyloamina
3 N-2-fenyloetyloftalimid
4 2-fenyloetyloamina
5 N-buten-2-yloftalimid, 1-ftalimido-2-buten
6 buten-2-yloamina, 1-amino-2-buten
7 N-(1-metylo)propen-2-yloftalimid, 3-ftalimido-1-buten
8 α-metyloalliloamina, 3-amino-1-buten
9 N-buten-3-yloftalimid, 4-ftalimido-1-buten
10 buten-3-yloamina, 4-amino-1-buten
11 N-(2-ketocykloheksylo)ftalimid, 2-ftalimidocykloheksanon
12 2-aminocykloheksanon
13 N-(3-cyjanopropylo)ftalimid, 3-ftalimidopropionitryl, cyjanek 3-ftalimidopropylu
14 cyjanek 3-aminopropylu, 3-aminopropionitryl

Tabela 12.1

1 bromek izopropylu, 2-bromopropan
2 butyronitryl
3 2-metylo-3-heksanoimina
4 2-bromotoluen
5 2-metylobutyronitryl
6 1-(*o*-tolilo)-2-metylo-1-butanoimina
7 bromobenzen
8 benzonitryl
9 difenylometanoimina
10 2-bromotiofen
11 *o*-tolilonitryl
12 2-tienylo-*o*-tolilometanoimina

Tabela 12.2

1 propionitryl
2 bromobenzen
3 1-etylobenzyloamina
4 heksanonitryl
5 bromobenzen
6 1-pentylobenzyloamina
7 propionitryl
8 chlorek benzylu
9 1-etylo-α-fenetyloamina

Tabela 12.3

1 acetonitryl
2 acetofenon
3 propionitryl
4 propiofenon
5 pentanonitryl
6 keton butylowo-fenylowy

Tabela 12.4

1 N-benzylidenometyloamina
2 halogenek propylu
3 N-metylo-(1-propylo)benzyloamina
4 N-benzylidenoetyloamina
5 halogenek benzylu
6 N-etylo-(1-benzylo)benzyloamina
7 N-benzylidenopropyloamina
8 halobenzen
9 N-propylobenzhydryloamina
10 N-benzylidenobenzyloamina
11 halogenek etylu
12 1-etylodibenzyloamina

Tabela 12.5

1 benzonitryl
2 benzamid
3 *o*-tolilonitryl
4 *o*-toliloamid
5 1-naftonitryl
6 nafto-1-karboksyamid
7 cyjanek benzylu
8 fenyloacetomid
9 cyjanooctan etylu
10 karbamoilooctan etylu
11 2-hydroksy-2-metylopropionitryl
12 2-hydroksy-2-metylopropionamid

13 cyjanek mezytylu
14 mezytylen

Tabela 12.6

1 cyjanek benzylu
2 etanol
3 fenylooctan etylu
4 cyjanek benzylu
5 1-heksanol
6 fenylooctan 1-heksylu
7 propionitryl
8 1-butanol
9 propionian 1-butylu
10 heksanodinitryl
11 2-pentanol
12 adypinian 1-metylobutylu

Tabela 12.7

1 chloroacetonitryl
2 chlorowodorek chlometylokarboksyimidanu etylu
3 acetonitryl
4 chlorowodorek metylokarboksyimidanu etylu
5 propionitryl
6 chlorowodorek etylokarboksyimidanu etylu
7 fenyloacetonitryl
8 chlorowodorek benzylokarboksyimidanu etylu
9 2-metylobutyronitryl
10 chlorowodorek 2-metylobutyroimidanu etylu

Tabela 12.8

1 chlorowodorek chlorometylokarboksyimidanu etylu
2 ortochlorooctan trietylu
3 chlorowodorek metylokarboksyimidanu etylu
4 ortooctan trietylu
5 chlorowodorek etylokarboksyimidanu etylu
6 ortopropionian trietylu
7 chlorowodorek 2-metylobutyroimidanu etylu
8 2-metyloortomaślan trietylu

Tabela 12.9

1 kwas benzoesowy
2 izoftalodinitryl
3 benzonitryl
4 kwas *p*-toluilowy
5 kwas *p*-cyjanobenzoesowy
6 *p*-tolilonitryl
7 kwas benzoesowy
8 *p*-chlorobenzonitryl
9 benzonitryl
10 kwas p-chlorobenzoesowy
11 izoftalodinitryl
12 *p*-chlorobenzonitryl
13 kwas *p*-metoksybenzoesowy
14 izoftalodinitryl
15 *p*-metoksybenzonitryl

Tabela 12.10

1 benzaldehyd
2 benzonitryl
3 *p*-chlorobenzaldehyd
4 *p*-chlorobenzonitryl
5 *p*-bromobenzaldehyd
6 *p*-bromobenzonitryl
7 *o*-nitrobenzaldehyd
8 *o*-nitrobenzonitryl
9 *m*-nitrobenzaldehyd
10 *m*-nitrobenzonitryl
11 *p*-nitrobenzaldehyd
12 *p*-nitrobenzonitryl
13 aldehyd 1-naftoesowy
14 *1*-naftonitryl
15 butanal
16 butyronitryl
17 heptanal
18 heptanonitryl

Tabela 12.11

1 oksym fenyloacetaldehydu
2 kwas fenylooctowy
3 oksym heptanalu
4 kwas heptanowy
5 oksym aldehydu izomasłowego
6 kwas izomasłowy
7 oksym aldehydu 2,2-dimetylopropionowego
8 kwas 2,2-dimetylopropanowy
9 oksym aldehydu cynamonowego
10 kwas cynamonowy
11 (*Z*)-oksym aldehydu benzoesowego
12 kwas benzoesowy

Tabela 12.12

1 benzonitryl
2 chlorowodorek benzyloaminy
3 fenyloacetonitryl
4 N-acetylo-2-fenyloetyloamina
5 tridekanonitryl
6 N-acetylotridecyloamina
7 heksanodinitryl
8 N,N-diacetylo-1,6-heksanodiamina
9 4-cyjano-2-hydroksyiminowalerianian etylu
10 chlorowodorek d,l-lizyny

Tabela 12.13

1 benzonitryl
2 benzaldehyd

3 *o*-tolilonitryl
4 aldehyd *o*-toluilowy
5 *m*-tolilonitryl
6 aldehyd *m*-toluilowy
7 *o*-hydroksybenzonitryl
8 aldehyd salicylowy
9 *o*-chlorobenzonitryl
10 aldehyd *o*-chlorobenzoesowy
11 *p*-chlorobenzonitryl
12 aldehyd *p*-chlorobenzoesowy
13 *p*-cyjanobenzenosulfonamid
14 *p*-formylobenzenosulfonamid
15 1,4-dicyjanobenzen
16 aldehyd tereftalowy
17 cynamonitryl
18 aldehyd cynamonowy
19 2-cyjanonaftalen
20 aldehyd 2-naftoesowy
21 heksanonitryl
22 heksanal

Tabela 12.14

1 *p*-tolunitryl
2 *p*-ksylen
3 *o*-chlorobenzonitryl
4 toluen
5 1-cyjanonaftalen
6 1-metylonaftalen
7 3-pirydyloacetonitryl
8 3-etylopirydyna
9 2-(3-pirydylo)akrylonitryl
10 3-propylopirydyna
11 3-cyjanopirydyna
12 3-metylopirydyna

Tabela 12.15

1 2-cyjanochinolina
2 2-chinolilometyloamina
3 *o*-tolilontryl
4 *o*-tolilometyloamina
5 N-benzylidenoanilina
6 N-fenylobenzyloamina
7 3-hydroksyiminoheksanonitryl
8 1-etylotetrametylenodianina
9 izocyjanian fenylu
10 N-metyloanilina
11 izotiocyjanian fenylu

Tabela 12.16

1 pentanonitryl
2 pentyloamina
3 heksanonitryl
4 heksyloamina
5 oksym heptanalu
6 heptyloamina

Tabela 12.17

1 4-metylo-2-pentanon
2 1,4-dimetylobutyloamina
3 4-heptanon
4 1-propylobutyloamina
5 keton diizopropylowy
6 diizopropylometyloamina
7 acetofenon
8 1-fenyloetyloamina

Tabela 12.18

1 aceton
2 butyloamina
3 N-propyloizopropyloamina
4 aceton
5 anilina
6 N-fenyloizopropyloamina
7 benzaldehyd
8 anilina
9 N-fenylobenzyloamina
10 aldehyd octowy
11 piperydyna
12 N-etylopiperydyna

Tabela 12.19

1 butyloamina
2 N,N-dietylobutyloamina
3 benzyloamina
4 N,N-dimetylobenzyloamina
5 piperydyna
6 N-metylopiperydyna

Tabela 13.1

1 *o*-chloronitrobenzen
2 *o*-chloroanilina
3 *m*-chloronitrobenzen
4 *m*-chloroanilina
5 *p*-chloronitrobenzen
6 *p*-chloroanilina
7 2,5-dichloronitrobenzen
8 2,5-dichloroanilina

Tabela 13.2

1 nitrobenzen
2 N-formyloanilina
3 *p*-nitrotoluen
4 *p*-metylo-N-formyloanilina
5 1-nitronaftalen
6 N-formylo-1-naftyloamina
7 *o*-nitrofenol

8 *o*-hydroksy-N-formyloanilina
9 *p*-metoksynitrobenzen
10 *p*-metoksy-N-formyloanilina
11 *m*-nitroanilina
12 N,N′-diformylo-*m*-fenylenodiamina

Tabela 13.3

1 *m*-nitrofenol
2 *m*-aminofenol
3 kwas *m*-nitrobenzoesowy
4 kwas *m*-aminobenzoesowy
5 *p*-nitroanilina
6 *p*-fenylenodiamina
7 *m*-dinitrobenzen
8 *m*-fenylenodiamina
9 *p*-nitrozo-N,N-dimetyloanilina
10 *p*-amino-N,N-dimetyloanilina

Tabela 13.4

1 *p*-nitrofenol
2 *p*-aminofenol
3 *m*-nitroacetofenon
4 *m*-aminoacetofenon
5 kwas *p*-nitrobenzoesowy
6 kwas *p*-aminobenzoesowy
7 nitropropan
8 propyloamina

Tabela 13.5

1 *o*-bromonitrobenzen
2 *o*-bromoanilina
3 1-nitronaftalen
4 1-naftyloamina
5 *p*-nitrobenzoesan etylu
6 *p*-aminobenzoesan etylu
7 *m*-dinitrobenzen
8 *m*-fenylenodiamina
9 2,4-dinitrotoluen
10 2,4-diaminotoluen
11 *p*-metoksynitrobenzen
12 *p*-metoksyanilina

Tabela 13.6

1 N-tlenek 2-metylopirydyny
2 2-metylopirydyna
3 N-tlenek 4-metylopirydyny
4 4-metylopirydyna
5 N-tlenek 4-metoksypirydyny
6 4-metoksypirydyna
7 N-tlenek chinoliny
8 chinolina

Tabela 14.3

1 etanotiol
2 disulfid dietylowy
3 1-propanotiol
4 disulfid dipropylowy
5 butanotiol
6 disulfid di-*n*-butylowy
7 etanotiol
8 disulfid etylowo-propylowy
9 2-propanotiol
10 disulfid izopropylowo-*n*-propylowy
11 2-naftalenotiol
12 disulfid di-2-naftylowy
13 cykloheksanotiol
14 dilsulfid dicykloheksylowy

Tabela 14.4

1 bromek *n*-dodecylomagnezowy
2 kwas 1-*n*-dodecylosulfinowy
3 chlorek benzenosulfinylowy
4 kwas benzenosulfinowy
5 chlorek *p*-toluenosulfinylowy
6 kwas *p*-toluenosulfinowy
7 4-bromotoluen
8 kwas *p*-toluenosulfinowy
9 chlorek 1-karboksy-2-hydroksybenzeno-4-sulfinylowy
10 kwas 1-karboksy-2-hydroksybenzeno-4-sulfinylowy
11 kwas benzenosulfinowy
12 chlorek benzenosulfinylowy
13 kwas *p*-toluenosulfinowy
14 chlorek *p*-toluenosulfinylowy
15 chlorek benzenosulfinylowy
16 benzenosulfinian metylu
17 chlorek *p*-toluenosulfinylowy
18 *p*-toluenosulfinian metylu
19 chlorek benzenosulfinylowy
20 (—)-mentol
21 benzenosulfinian mentylu
22 chlorek *p*-toluenosulfinylowy
23 *p*-toluenosulfinian mentylu
24 chlorek metanosulfinylowy
25 metanosulfinian mentylu
26 chlorek benzenosulfinylowy
27 benzenosulfinamid
28 chlorek *p*-toluenosulfinylowy
29 *p*-toluenosulfinamid

Tabela 14.6

2 sól sodowa kwasu heksadekanosulfonowego
4 kwas dodekanosulfonowy
6 kwas cysteinowy
8 chlorek benzenosulfonylowy
10 chlorek *o*-toluenosulfonylowy
12 chlorek *p*-toluenosulfonylowy
14 chlorek *o*-nitrobenzenosulfonylowy

16 chlorek 2,4-dinitrobenzenosulfonylowy
18 chlorek 1-naftalenosulfonylowy
20 chlorek 2-naftalenosulfonylowy
29 chlorek benzenosulfonylowy
30 benzenosulfonamid
31 chlorek *p*-toluenosulfonylowy
32 *p*-toluenosulfonamid
33 chlorek *p*-metoksybenzenosulfonylowy
34 *p*-metoksybenzenosulfonamid
35 chlorek *p*-aminobenzenosulfonylowy
36 sulfanilamid
37 chlorek metanosulfonylowy
38 metanosulfanilid

Tabela 14.11

1 jodek trimetylosulfoniowy
2 jodek trietylosulfoniowy
3 jodek dimetylo-*tert*-butylosulfoniowy
4 jodek dimetylo-*tert*-pentylisulfoniowy

Tabela 14.27

1 bromek trifenylo(*p*-metoksyfenylo)fosfoniowy
2 tlenek difenylo(*p*-metoksyfenylo)fosfiny
3 bromek trifenylo(*m*-tolilo)fosfoniowy
4 tlenek difenylo(*m*-tolilo)fosfiny
5 bromek (*p*-bromofenylo)trifenylofosfoniowy
6 tlenek (*p*-bromofenylo)difenylofosfiny
7 bromek (*p*-aminofenylo)trifenylofosfoniowy
8 tlenek (*p*-aminofenylo)difenylofosfiny
9 bromek dodecylotrifenylofosfoniowy
10 tlenek dodecylodifenylofosfiny
11 bromek trifenylometylofosfoniowy
12 tlenek difenylometylofosfiny
13 bromek etylotri(*p*-tolilo)fosfoniowy
14 tlenek etylodifenylofosfiny

Tabela 14.29

1 eter tetrahydropiranylowo-24-okso-cholesterylowy
2 trifenylometylenofosforan
3 24-metylenocholesterol
4 keton fenylowo-*p*-nitrofenylowy
5 1-fenylo-1-(*p*-nitrofenylo)etylen
6 acetofenon
7 α-metylostyren
8 dialdehyd krocetynowy
9 geranylidenotrifenylofosforan
10 likopen, czerwony barwnik pomidora

Tabela 14.31

1 trifenylo(metoksykarbonylometyleno)fosforan
2 trifenylo(heksadekoksymetyleno)fosforan
3 trifenylo(metylometoksykarbonylometyleno)fosforan
4 trifenylo(metyloheksadekoksykarbonylometyleno)fosforan

Tabela 15.3

1 benzyloksykarbonylo-L-alanyloglicyna
2 L-alanyloglicyna
3 benzyloksykarbonyloglicylo-L-leucyna
4 glicylo-L-leucyna
5 ester etylowy benzyloksykarbonylo-L-alanylo-L-tyrozyny
6 chlorowodorek estru etylowego L-alanylo-L-tyrozyny
7 amid benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanyloglicyny
8 octan amidu L-fenyloalanyloglicyny
9 benzyloksykarbonylo-L-prolyloglicyna
10 L-prolyloglicyna

Tabela 15.4

1 ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-tyrozyny
2 bromowodorek estru metylowego L-walilo-L-tyrozyny
3 amid benzyloksykarbonylo-L-lizylo-L-tyrozyny
4 bromowodorek amidu L-lizylo-L-tyrozyny

Tabela 15.14

1 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanylo-L-waliny
2 ester *tert*-butylowy L-fenyloalanylo-L-waliny
3 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-prolilo-L-leucyny
4 L-prolilo-L-leucyna
5 ester benzylowy benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-waliny
6 L-walilo-L-walina
7 ester benzylowy benzyloksykarbonylo-L-leucylo-L-alaniny
8 L-leucylo-L-alanina
9 ester metylowy *tert*-butyloksykarbonylo-L-izoleucyloglicyny
10 ester metylowy L-izoleucyloglicyny
11 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonyloglicylo-glicyny
12 benzyloksykarbonyloglicyloglicyna
13 ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-treonylo-L-alaniny
14 benzyloksykarbonylo-L-trepnylo-L-alanina

Tabela 17.1

1 benzyloksykarbonylo-L-seryna
2 ester metylowy L-alaniny
3 ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-serylo-L-alaniny

4 benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanina
5 ester etylowy L-tyrozyny
6 ester etylowy benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanylo-L-tyrozyny
7 *tert*-butyloksykarbonyloglicyna
8 ester metylowy L-proliny
9 ester metylowy *tert*-butyloksykarbonyloglicylo-L-proliny
10 benzyloksykarbonyloglicyna
11 ester etylowy glicyny
12 ester etylowy benzyloksykarbonyloglicyloglicyny
13 benzyloksykarbonyloglicyna
14 ester etylowy L-tyrozyny
15 ester etylowy benzyloksykarbonyloglicylo-L-tyrozyny
16 benzyloksykarbonylo-L-leucyna
17 ester etylowy L-fenyloalaniny
18 ester etylowy benzyloksykarbonylo-L-leucylo-L-fenyloalaniny
19 benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanina
20 ester benzylowy glicyny
21 ester benzylowy benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanyloglicyny
22 benzyloksykarbonylo-L-tyrozyna
23 ester metylowy L-seryny
24 ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-tyrozylo-L-seryny
25 benzyloksykarbonylo-L-walina
26 ester benzylowy L-waliny
27 ester benzylowy benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-waliny
28 benzyloksykarobonylo-L-walina
29 ester metylowy L-waliny
30 ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-waliny
31 benzyloksykarbonylo-L-walina
32 ester *tert*-butylowy L-waliny
33 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-waliny
34 benzyloksykarbonylo-L-walina
35 ester etylowy glicyny
36 ester etylowy benzyloksykarbonylo-L-walilogliciny
37 benzyloksykarbonylo-L-walina
38 ester metylowy L-leucyny
39 ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-leucyny
40 benzyloksykarbonylo-L-walina
41 ester etylowy L-tyrozyny
42 ester etylowy benzyloksykarbonylo-L-walilo-L-tyrozyny
43 benzyloksykarbonylo-L-alanina
44 ester etylowy glicyny
45 ester etylowy benzyloksykarbonylo-L-alanyloglicyny
46 benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanina
47 ester metylowy L-waliny
48 ester metylowy benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanylo-L-waliny
49 benzyloksykarbonylo-L-izoleucyna
50 ester *tert*-butylowy glicyny
51 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-izoleucyloglicyny
52 benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanina
53 ester *tert*-butylowy L-waliny
54 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-fenyloalanylo-L-waliny
55 benzyloksykarbonylo-L-prolina
56 ester *tert*-butylowy L-leucyny
57 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-prolilo-L-leucyny
58 benzyloksykarbonylo-L-prolina
59 ester *tert*-butylowy L-waliny
60 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-prolilo-L-waliny
61 benzyloksykarbonylo-L-leucyna
62 ester etylowy glicyny
63 ester etylowy benzyloksykarbonylo-L-leucyloglicyny
64 benzyloksykarbonylo-L-leucyna
65 ester benzylowy L-alaniny
66 ester benzylowy benzyloksykarbonylo-L-leucylo-L-alaniny
67 benzyloksykarbonylo-L-seryna
68 ester *tert*-butylowy L-leucyny
69 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonylo-L-serylo-L-leucyny
70 benzyloksykarbonyloglicyna
71 ester *tert*-butylowy glicyny
72 ester *tert*-butylowy benzyloksykarbonyloglicyloglicyny
73 benzyloksykarbonylo-L-treonina
74 ester metylowy L-alaniny
75 ester metylowy benzyloksylarbonylo-L-treonylo-L-alaniny
76 *tert*-butyloksykarbonylo-L-izoleucyna
77 ester metylowy glicyny
78 ester metylowy *tert*-butyloksykarbonylo-L-izoleucyloglicyny
79 *tert*-butyloksykarbonylo-L-fenyloalanina
80 ester etylowy glicyny
81 ester etylowy *tert*-butyloksykarbonylo-L-fenyloalanyloglicyny
82 ftaloiloglicyna
83 ester etylowy glicyny
84 ester etylowy ftaloiloglicyloglicyny

SPIS RZECZY

Przedmowa 5

Rozdział 1

Substancje pomocnicze w laboratorium chemii organicznej *Andrzej Leniewski* 9

Rozdział 2

Analiza i identyfikacja związków organicznych 54

2.1. Chromatograficzne metody rozdzielania i analizy *Andrzej Krawczyk* 55
2.2. Metody spektroskopowe badania związków organicznych *Krystyna Kabzińska* 66
2.3. Spektroskopia absorpcyjna w podczerwieni i spektroskopia ramanowska *Krystyna Kabzińska* 76
2.4. Spektroskopia w nadfiolecie i w świetle widzialnym *Wojciech Szczepek* 95
2.5. Magnetyczny rezonans jądrowy i paramagnetyczny rezonans elektronowy *Krystyna Kabzińska* 120
2.6. Spektrometria masowa *Jacek Cybulski* 155
2.7. Analiza rentgenostrukturalna *Krystyna Kabzińska* 164
2.8. Metody chiralooptyczne *Wojciech Szczepek* 166
2.9. Analiza jakościowa związków organicznych *Jacek Cybulski* 173
2.10. Postępowanie przy ustalaniu lub potwierdzaniu struktury związku organicznegó *Andrzej Bień* 199

Rozdział 3

Kontrola kinetyki i przebiegu reakcji. Kwasowość i zasadowość związków organicznych *Krystyna Kabzińska* 215

Rozdział 4

Wiązanie pojedyncze węgiel–węgiel *Wojciech Szczepek* 238

Rozdział 5

Wiązanie wielokrotne węgiel–węgiel *Joanna Ruszkowska* 254

Rozdział 6

Wiązanie węgiel–wodór *Andrzej Bień* 305

Rozdział 7

Wiązanie węgiel–halogen *Wojciech Szczepek* 353

Rozdział 8
Wiązanie węgiel-metal *Jacek Cybulski* 377

Rozdział 9
Wiązanie pojedyncze węgiel-tlen i tlen-wodór *Jerzy Szychowski* 422

Rozdział 10
Wiązanie podwójne węgiel-tlen *Jerzy Szychowski* 488

Rozdział 11
Wiązanie pojedyncze węgiel-azot i azot-wodór *Andrzej Krawczyk* 542

Rozdział 12
Wiązanie wielokrotne węgiel-azot *Andrzej Leniewski* 621

Rozdział 13
Wiązanie azot-tlen *Andrzej Leniewski* 674

Rozdział 14
Związki siarkoorganiczne i fosforoorganiczne *Krystyna Kabzińska, Joanna Ruszkowska* 687

Rozdział 15
Zabezpieczanie grup funkcyjnych *Jan Izdebski, Barbara Achmatowicz* 791

Rozdział 16
Rozdzielanie mieszanin racemicznych *Jan Izdebski, Barbara Achmatowicz* 822

Rozdział 17
Synteza peptydów *Jan Izdebski* 836

Rozdział 18
Reakcje fotochemiczne *Wojciech Szczepek* 851

Rozdział 19
Elementy strategii syntezy organicznej. Reakcje selektywne *Jerzy Szychowski* 859

Rozdział 20
Literatura chemiczna *Wojciech Szczepek* 871

Skorowidz 879

Klucz nazw związków w tabelach 933

ERRATA

Strona	Wiersz od góry	Wiersz od dołu	Jest	Powinno być
85 (tab. 2.5)			W efekcie indukcyjnym przy atomie węgla zamiast $\acute{\sigma}+$ powinno być $\delta+$	
503	15		kwasu *d*-toluenosulfonowego	kwasu *p*-toluenosulfonowego
633		podrozdz. 12.2.7	do związku (6) niepotrzebna jest strzałka z lewej strony wzoru	
773		15	acyklicznym	alicyklicznym

Pracy zbiorowej pod redakcją Jerzego Wróbla — *Preparatyka i elementy syntezy organicznej*